

Aus der Universitäts-Kinderklinik B
Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Schmidt)

**Qualitätskontrolle einer Methode zur
quantitativen Blutungszeitbestimmung
(Hämorrhagometrie)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Andreas Lauber

1979

Aus der Universitäts-Kinderklinik B
Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Schmidt)

**Qualitätskontrolle einer Methode zur
quantitativen Blutungszeitbestimmung
(Hämorrhagometrie)**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Andreas Lauber
1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

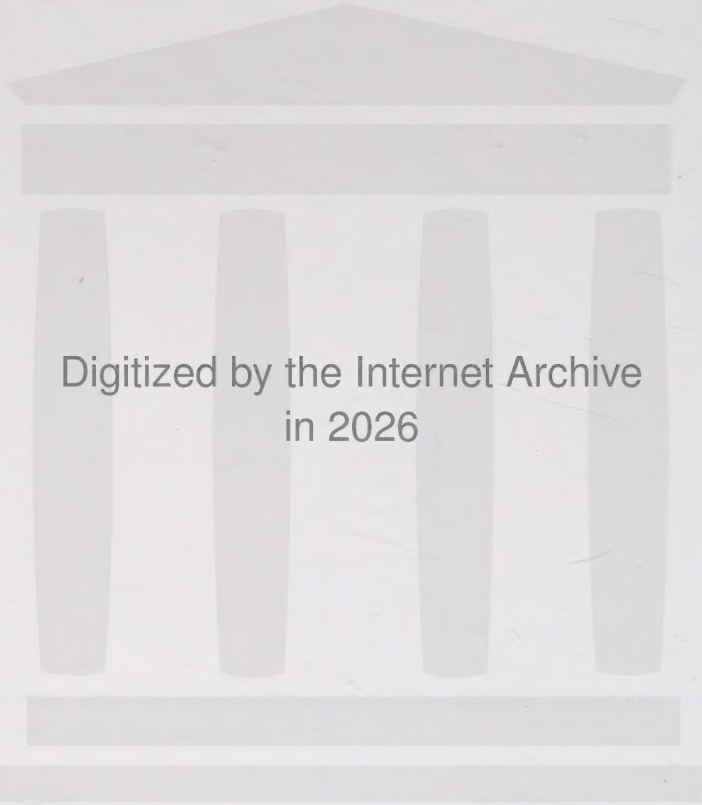
Referent

gez.: Prof. Dr. Göbel

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Jesdinsky

gewidmet meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung	
I. Allgemeines zur Blutgerinnung	1
II. Verschiedene Methoden zur Blutungszeitbestimmung	3
B. Methodik	
I. Versuchsaufbau	6
II. Prinzip der Häorrhagometrie	12
III. Versuchsdurchführung	15
IV. Versuchsauswertung	19
V. Vorversuche	22
VI. Probanden	27
C. Statistische Berechnungen	
I. Chi-Quadrat-Test	28
II. t-Test für korrelierende Stichproben	29
III. t-Test für unabhängige Stichproben	29
IV. Parameterfreie Verfahren	29
V. PEARSON-BRAVAIS'scher Korrelationskoeffizient und Regressionsgerade	29
VI. Mittelwert, Standardabweichung und Varianz	30
VII. Wahrscheinlichkeitspapier	31
D. Ergebnisse	
I. Prüfung auf Normalverteilung	32
a. Histogramme	33
b. Gleitender Mittelwert	37
c. Wahrscheinlichkeitspapier	37
d. Chi-Quadrat-Test	43
II. Prüfung zwischen männlichem und weiblichem Kollektiv	45
III. Prüfung der Häorrhagometrie am rechten und am linken Arm	46
IV. Prüfung der Häorrhagometrie am dominanten und am nicht dominanten Arm	55
V. Prüfung der Häorrhagometrie in Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchern	62
VI. Prüfung der Doppelwerte	73
VII. Prüfung des prozentualen Unterschiedes zwischen den Doppelwerten	80
VIII. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter vom Lebensalter der Probanden	81
IX. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter von der Körpergröße der Probanden	83
X. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter vom Körpergewicht der Probanden	85
XI. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter vom mittleren Blutdruck der Probanden	87
XII. Normalwerte der Häorrhagometrie in unserem Kollektiv	89
XIII. Zeitliche Verläufe der einzelnen Parameter	95
a. Intensität	95
b. Blutungsintensität	96
c. Hämoglobinverlust	97
d. Blutverlust	98
XIV. Häufigkeit der einzelnen Blutungstypen	99

XV.	Abhängigkeit der einzelnen Parameter untereinander	101
XVI.	Vergleich der Normalwerte von SUTOR und uns	107
E.	Diskussion	111
F.	Anhangsabbildungen	
G.	Literaturverzeichnis	
H.	Danksagungen	

A. Einleitung

- I. Die Blutgerinnung ist ein wesentlicher Faktor für die Erhaltung eines konstanten "inneren Milieus" eines Organismus. Dabei stellt der Verschluß einer Wunde, der äußere und/oder innere Blutverluste unterbindet, das Resultat komplex und kompliziert ablaufender gerinnungsphysiologischer Vorgänge dar.

An der Hämostase sind in unterschiedlichem Ausmaß die Gefäßwand, die Thrombozyten und die sowohl im Plasma als auch in der interstitiellen Flüssigkeit vorkommenden gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren beteiligt. Diese einzelnen Mechanismen wirken nicht isoliert, sondern nur im gegenseitigen Zusammenspiel.

So kommt es bei einer Verletzung oder Schädigung des Gefäßsystemes zu den folgenden Reaktionen:

1. Kontraktion von Arterien und Arteriolen sowie Verklebung der Endothelien der Capillaren als Reaktion der Blutgefäße;
2. Aggregation und Verklumpung von Thrombozyten als Voraussetzung für die Bildung eines hämostatischen Pfropfes als Reaktion der Thrombozyten;
3. Bildung eines dreidimensionalen Netzwerkes aus Fibrin als Reaktion des plasmatischen Gerinnungssystemes.

Alle diese drei Mechanismen greifen ineinander über und wirken im Verband.

Die drei genannten Reaktionsmechanismen sind an der Blutstillung an den verschiedenen Gefäßabschnitten in unterschiedlichem Ausmaß beteiligt:

In den Capillaren erfolgt die Hämostase sowohl rein mechanisch durch Verklebung der Endothelien und der Gefäße infolge der Verletzung (1) und durch Gefäßmechanismen wie der Umleitung des Blutflusses über eröffnete Kollateralkreisläufe (2), als auch durch Ausbildung eines Thrombozytenpfropfes (3). Je größer das Kaliber des verletzten Gefäßes ist, desto größer ist der Anteil des plasmatischen Gerinnungssystems und dessen thrombozytären Komponenten am hämostatischen Gesamtprozeß, so daß nach neueren Untersuchungen (3) an Gefäßen mittleren Kalibers die Blutstillung ausschließlich durch die Ausbildung von Plättchenthromben zustande kommt.

Angeborene und erworbene Blutungsübel können ihre Ursache haben in einer Störung des plasmatischen Gerinnungsablaufes, der Thrombozytenfunktion oder aber in einer vaskulären Schädigung.

Zur Diagnosestellung dieser Erkrankungen, für Screening-Tests, aber auch für präoperative Untersuchungen ist es daher nützlich, über Untersuchungsmethoden zu verfügen, die das Gerinnungssystem in vivo auf seinen Zustand hin überprüfen.

Zu diesem Zweck sind in der Vergangenheit verschiedene Methoden entwickelt worden, die der Bestimmung der Blutungszeit dienten. Da diese Tests zum Teil jedoch schlecht reproduzierbar waren, in der klinischen Praxis zu falschen Rückschlüssen führten und da vielfach ungenügende Kenntnisse über den Informationswert dieser Tests bestanden, forderten manche Kliniken die Abschaffung der Bestimmung der Blutungszeit (4).

In der Zwischenzeit sind jedoch einige dieser Methoden besser standardisiert worden und man verfügt über eine größere klinische Erfahrung im Umgang mit diesen Tests, so daß sich einige Methoden im Untersuchungsprogramm vieler Krankenhäuser fest eingebürgert haben.

Im folgenden sei zunächst eine kurze Zusammenstellung verschiedener Methoden zur Bestimmung der Blutungszeit gegeben. Das Hauptanliegen dieser Arbeit besteht jedoch in dem Versuch, die Häorrhagometrie nach SUTOR, eine der neuesten Methoden der Gerinnungsdiagnostik, statistisch zu untersuchen, ihre Reproduzierbarkeit und Genauigkeit zu überprüfen, Normalbereiche zu finden, Störeinflüsse festzustellen sowie die Methode praktisch klinisch zu erproben.

II. Die verschiedenen Methoden:

Der erste, der eine klinische Methode zur Überprüfung des Gerinnungssystemes in vivo einführte, war DUKE (5):

1. Er entwickelte eine Methode zur Bestimmung der Blutungszeit. Unter "Blutungszeit" versteht man seit DUKE die Zeitdauer einer durch eine standardisierte Wunde verursachten Blutung.

Technisch ging er so vor, daß er vermittels einer Impffeder (Schnepfer) einen Stich in Ohr läppchen oder Fingerbeere setzte und die Zeitdauer bis zu dem Augenblick registrierte bis zu dem kein Blut mehr aus der Wunde austrat.

Mit diesem Test war es möglich, sich über den Zustand des Gerinnungssystemes zumindest grob zu orientieren. Einzelstörungen konnten jedoch zum Teil nicht aufgedeckt werden, bestimmte Blutungsübel entgingen dem Test (6).

Die DUKE'sche Probe war darüber hinaus angesichts der komplizierten Gerinnungsabläufe ziemlich grob und zudem mit zahlreichen Fehlerquellen behaftet (7).

Um diese Fehler auszuschalten, entwickelte man in der Folgezeit differenziertere Methoden. So kam von

2. ROSKAM der Vorschlag, eine "mittlere Blutungszeit" zu bestimmen, indem man 5 Einzelbestimmungen an jedem Ohrläppchen statistisch mittelt (8).
3. IVY und Mitarbeiter (9) führten dann eine Methode ein, mit der sie den Einfluß des capillaren Blutdruckes auf die Dauer des Blutaustrittes aus der Wunde eliminieren wollten. Mit einer Blutdruckmanschette um den Oberarm wurde ein Druck von 40 mm Hg eingestellt. Dann wurden am Unterarm (Extensorenseite) mit einer Lanzette drei 3 mm tiefe Stichwunden gesetzt; das austretende Blut wurde mit Filterpapier abgesaugt. Der statistische Mittelwert der drei Blutungszeiten ergab die Blutungszeit nach IVY.
4. Eine weitere Verbesserung der Blutungszeitbestimmung sollte dann die "subaquale Blutungszeitbestimmung" nach MARX sein (10, 11, 12). Dabei wurde der Finger oder das Ohrläppchen nach der Wundsetzung mit einer Lanzette in ein Becherglas mit Aqua dest. oder physiologischer NaCl - Lösung als Tauchflüssigkeit mit einer Temperatur von 37° C gehängt. Mit einer Stoppuhr maß man die Zeit von der Wundsetzung bis zum Abreißen des aus der Wunde strömenden Blutfädchens.
5. DISHOEK und JONGKEES (13) entwickelten dann eine Methode, bei der die Verklebung der Wundränder vermieden werden sollte. Daher empfahlen sie eine flächenhafte Wundsetzung. Zu diesem Zweck wurde das Ohrläppchen oder der Finger des Probanden gegen eine Stahlplatte mit einer runden Öffnung von 4 mm Durchmesser gepreßt und das hervorquellende Hautstück mit einem Rasiermesser abgetrennt. Die Messung der Blutungszeit wurde dann wie bei IVY mit Filterpapier vorgenommen, mit dem man das austretende Blut alle 20 Sekunden absaugte.

6. COPLEY und LALICH (14) berücksichtigten in ihrer Methode den Einfluß der Temperatur auf die Blutungszeit. Sie beobachteten den Blutungsverlauf bei konstanter Temperatur, nachdem der Finger des Probanden einige Minuten vor der Wundsetzung in einem Wasserbad vorgewärmt worden war.
7. BORCHGREVINK und WAALER (15) modifizierten die Technik von IVY insofern, als sie die Stichwunden von IVY durch eine Schnittwunde ersetzten. Auch bei ihrer Methode erfolgte der Eingriff am äußeren Unterarm unter Vermeidung oberflächlicher Venen und erkennbarer Hautanomalien (Narben etc.). Es wurde jeweils eine lange und eine kurze Wunde gesetzt und bei beiden Wunden jeweils die Blutungszeit bestimmt. 20 bis 24 Stunden später wurde der Blutschorf, der sich auf den Wunden gebildet hatte, unter Vermeidung neuer Gefäßläsionen vorsichtig abgelöst und die Nachblutungszeiten gemessen. Diese sekundäre Blutungszeit ist bei ausgeprägten Koagulopathien zumeist verlängert.

Einige Autoren geben neben der Bestimmung der Blutungszeit auch noch zusätzlich die Bestimmung des ausgetretenen Blutvolumens an (16) oder messen die Blutungsintensität kontinuierlich (17).

Von den hier beschriebenen sieben Methoden werden die Originalmethode nach DUKE, die subaquale Methode und die von BORCHGREVINK und WAALER modifizierte Methode nach IVY heute am häufigsten angewendet. Ein Vergleich der Testergebnisse untereinander ist jedoch wegen des verschiedenen Vorgehens nicht möglich.

Eine vollkommen neue Methode, mit der man neben der Blutungszeit auch die Blutungsintensität sowie den Hämoglobin- und den Blutverlust bestimmen kann, ist die Hämorrhagometrie nach SUTOR. Das Besondere an dieser Methode ist, daß mit ihr

z.B. eine qualitative und quantitative Blutungszeitbestimmung möglich ist, und daß unter Umständen Blutungsübel diagnostiziert werden können, die mit einer normalen Blutungszeit, jedoch erhöhtem Blutverlust einhergehen.

B. Methodik

Die Häorrhagometrie wurde 1970 an der Mayo Graduato School of Medicine, University of Minnesota, und dem Departement of Clinical Pathology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, unter Mitarbeit von SUTOR entwickelt; über diese Entwicklung wurde seinerzeit ausführlich berichtet (18).

Bei dieser Methode konnten die Wunden insofern standardisiert gesetzt werden, als man einen zu diesem speziellen Zweck entwickelten Präzisionsschnepper benutzte. Die Bestimmung der einzelnen Parameter erfolgte im weiteren vollautomatisch.

Das Gerät, mit dem wir arbeiteten, wurde von VOLKMER erstellt, der auch die Überlegenheit dieser neuen Methode gegenüber denjenigen von DUKE und IVY nachzuweisen versuchte (19).

I. Versuchsaufbau:

Für die Häorrhagometrie nach SUTOR benutzten wir die folgenden Geräte:

1. Photometer: Micro Flow Colorimeter
 Firma Sorensen (A Unit of Raytheon)
 Best.-Nr.: QMA 3.0 - 1.0

Wir verwendeten ein Photometer - Filter von 570 mμ.

2. Transformator für Photometer:
 Firma Cenco
 Cat.No.: 30316
 115 V - 220 V

3. Wasserbad mit Thermostat:

Firma Haake T 31

4. Schlauch - Umlaufpumpe:

Firma Cenco

Cat.No.: 34510

5. Schreiber:

Kipp & Zonen BD S

0.5 mV - 100 V

6. Integrator:

Kipp & Zonen BC 1

7. Plastik - Schläuche:

Wir verwendeten in unserem Versuchsaufbau Schläuche mit verschiedenen Durchmessern des Lumens:

Wasserzufluß: 1.5 mm lichte Weite (orange - grün)

Luftzufluß: 2.5 mm lichte Weite (orange - weiß)

Zufluß zur Spezial - Küvette:

2.5 mm lichte Weite (orange - weiß)

Flüssigkeitsabfluß von der Spezial - Küvette:

1.0 mm lichte Weite (orange - blau)

Luftabfluß von der Spezial - Küvette:

1.0 mm lichte Weite (orange - blau)

Anschlüsse der Flow Cube bis zur Hämolysierstrecke:

1.5 mm lichte Weite (Meterware).

Wir verwendeten für den Wasser- und den Luftzufluß sowie für die Zu- und Ableitungen von und zur Spezial - Küvette die Schläuche der Firma Cenco, die zum einen einen exakt ausgemessenen und definierten Durchmesser der lichten Weite hatten, und die zum anderen für die Verwendung in der Schlauch - Umlaufpumpe geeignet waren. Für diese Schläuche sind in der oben stehenden Aufzählung die Farb - Codes angegeben.

8. Präzisionsschnepper:

Firma Hellige GmbH.

9. Flow Cubes:

Firma Hellige GmbH.

Einige Flow Cubes wurden nach den Maßangaben von SUTOR in den Medizintechnischen Werkstätten der Universitätsklinik Düsseldorf hergestellt (Kunstharz - Gießweise).

10. Lanzetten für den Präzisionsschnepper:

Swann - Morton Nr. 11 (Größe 11)

Martin Nr. 11 (Größe 11)

Firma Hellige GmbH.

Der Schaltplan der oben angegebenen Geräte geht aus dem folgenden Schema hervor (Fig. 1).

In dieser Versuchsanordnung war die Flow Cube (Fig. 2) an zwei je 130 cm lange Plastik - Schläuche angeschlossen. Die Länge dieser Schläuche war dadurch notwendig geworden, um auch unter ungünstigeren äußeren Umständen Messungen durchführen zu können, so etwa an bettlägerigen Kindern in Gitterbetten oder bei sehr unruhigen Kindern, um die nötige Bewegungsfreiheit mit der Flow Cube zu haben.

Bei dem Präzisionsschnepper handelte es sich um eine Entwicklung der Firma Hellige GmbH. Mit Hilfe dieses Gerätes (Fig. 3) gelang es, die Größe und die Tiefe der zu setzenden Wunden weitgehend zu standardisieren. Das Gerät arbeitet rückstoßfrei, so daß eine weitgehend konstante Einstichtiefe erzielt wurde, da das Gerät im Augenblick des Einstiches nicht von der Haut abhob. Die Einstichtiefe des Präzisions-

Firmen-Adressen: Cenco Instrumenten M.I.J. NV. Breda - Holland
Sorensen (A Unit of Raytheon)
Kipp & Zonen, Delft - Holland, P.O. Box 507
Hellige GmbH., 7800 Freiburg i.B.,
Postfach 728

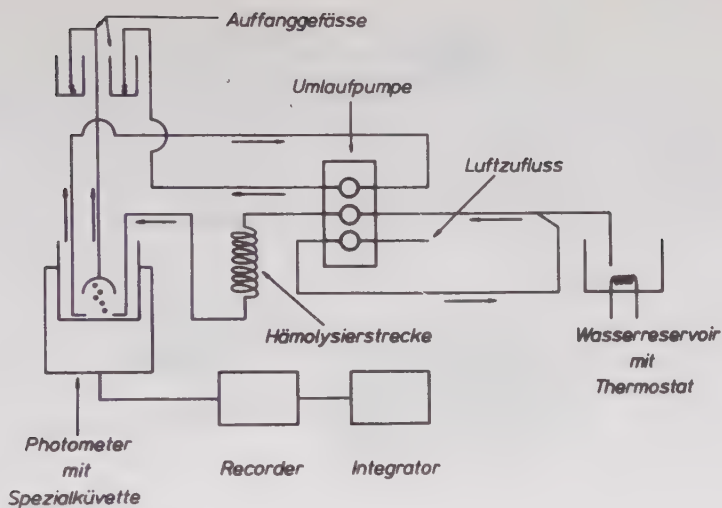


Fig. 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaues der Hämorrhagometrie nach SUTOR (Einzelheiten der verwendeten Geräte und die Durchmesser der einzelnen Schläuche: siehe Aufzeichnung der verwendeten Materialien)

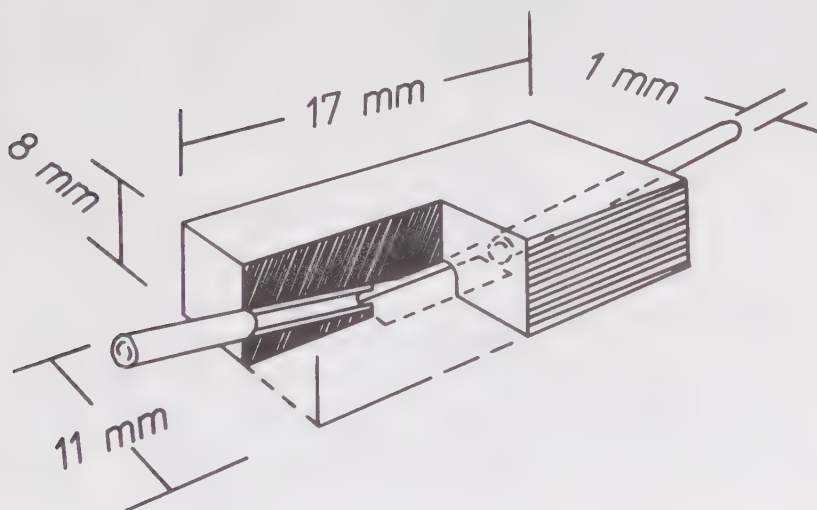


Fig. 2: Schematische Darstellung der Flow Cube und ihre Abmessungen

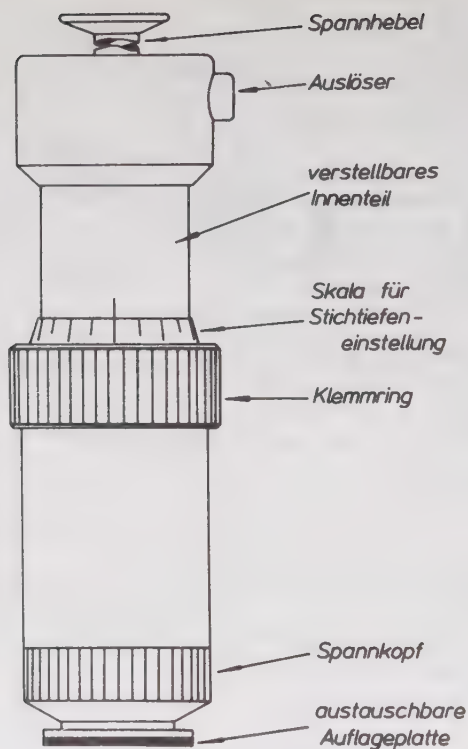


Fig. 3: Schematische Darstellung des Präzisionsschneppers der Firma Hellige GmbH.

schneppers konnte an einer Noniusskala genau eingestellt werden. Bei allen unseren Untersuchungen betrug die Stichtiefe genau 4 mm, da SUTOR nachweisen konnte, daß gerade bei dieser Stichtiefe die Reproduzierbarkeit der Hämorrhagometrie am besten sei (20).

Wir danken der Firma Hellige GmbH. für die freundliche Überlassung des Prototypes des Präzisionsschneppers.

Eine aufsteckbare und austauschbare Basalplatte aus Kunststoff, die mit der Haut und der Wunde des Probanden in Berührung kommt, wurde vor jeder Untersuchung erneuert, um ein Infektionsrisiko durch Hautkeime bzw. Blutkeime evtl. septischer Patienten, die vorher untersucht worden waren, auszuschließen.

Wir verwendeten für den Schnepfer Einmal - Skalpellklingen. Hierbei benutzten wir einmal asymmetrische Klingen der Firma Swann - Morton (Größe 11) und der Firma Martin (Größe 11) und weiterhin symmetrische Klingen der Firma Hellige GmbH..

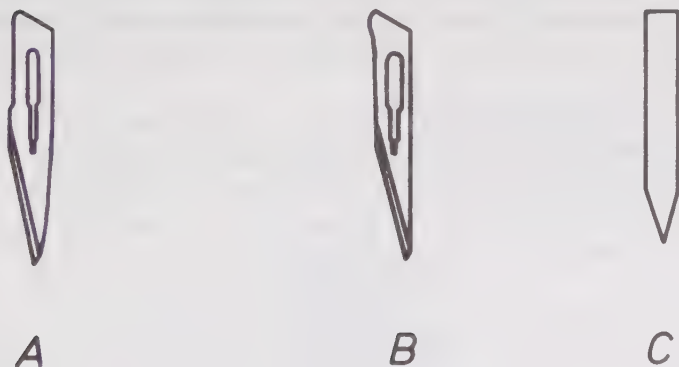


Fig. 4: Die verschiedenen Einmal - Skalpellklingen für den Präzisionsschnepfer in einer schematischen Darstellung. Von links nach rechts handelt es sich um die Klingen der Firma Martin (A), Swann-Morton (B) und Hellige (C).

Wir bevorzugten schließlich die asymmetrischen Klingen (Fig. 4), die nur an einer Seite mit einer Schneide versehen waren (Swann - Morton Nr. 11, Martin Nr. 11) lieber

als die mit zwei Schneiden versehenen symmetrischen Klingen (Hellige GmbH.), weil bei der Durchführung der Versuche zu beobachten war, daß die Rate der effektiv blutenden Wunden bei den asymmetrischen Klingen größer und regelmäßiger war als diejenige bei Verwendung der symmetrischen Klingen.

Der Vorteil bei der Verwendung des Präzisionsschneppers lag darin, daß es mit seiner Hilfe gelang, standardisierte Wunden zu setzen. Wenn mit der Noniusskala die Stichtiefe eingestellt war, hingen Größe und Tiefe der gesetzten Wunde von zwei weiteren Faktoren ab:

- 1.) Vom Gewicht des Schneppers und
- 2.) von der Größe der Auflagefläche des Schneppers auf der Haut.

Es war daher zu fordern, daß der Schnepper nur gerade auf die Haut aufgesetzt wurde und daß der Untersucher mit seiner Hand keinen weiteren Druck auf das Gerät ausübte, sondern daß das Gerät nur mit seinem Eigengewicht auf der Haut auflag.

Ein weiterer Vorteil des Schneppers lag darin, daß die Klinge unmittelbar nach der Wundsetzung wieder aus der Wunde herausgezogen wurde. So konnte es von dieser Seite her zu keiner individuellen Beeinflussung oder Manipulation der Wunde kommen.

Darüber hinaus arbeitete das Gerät so gut wie infektionsfrei, da die einzelnen Teile, die mit dem Probanden in Berührung kamen, nämlich die Klinge und die Basalplatte, austauschbar waren.

II. Prinzip der Hämorrhagometrie:

Aus einem sterilen Reservoir, in unserem Fall 100 ml - oder 200 ml - Flaschen mit Aqua dest., wurde Aqua dest. in ein Schlauchsystem eingesaugt. Dieses Wasser mußte, damit die

Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse gewährleistet war, eine konstante Temperatur haben. Diese Temperatur betrug in unserem Fall 40°C , wobei wir davon ausgingen, daß infolge der Wärmeverluste im Ablaufsystem die Temperatur des Wassers an der Untersuchungsstelle, nämlich der Wunde am Unterarm, etwa 37°C betrug. Eine genaue Messung dieser an der Wunde letztens maßgeblichen Temperatur war uns aus technischen Gründen nicht möglich, da unsere Temperatur - Meßsonden nicht klein genug waren. Über die Bedeutung der Temperatur auf die Bestimmung der Blutungszeit berichteten COPLEY und LALICH (14).

Das angesaugte Wasser durchlief nun ein kurzes Schlauchstück, an dessen Ende eine 3 - Wege - Kupplung angeschlossen war. Über diese Kupplung floß Luft mit konstanter Geschwindigkeit in das System ein. Auf diese Weise wurde der Wasserstrom in regelmäßigen Abständen von Luftblasen unterbrochen.

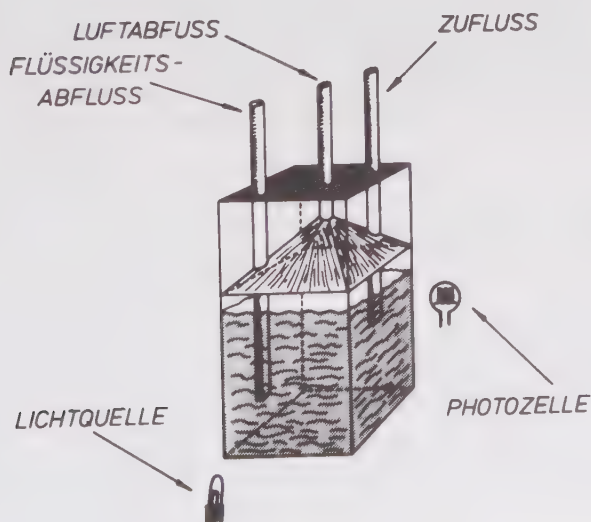


Fig. 5: Schematische Darstellung der Spezial - Küvette des Colorimeters

Diese Luft - Wasser - Phase durchfloß nun ein längeres Schlauchstück und gelangte durch dieses in die Flow Cube, die mit ihrer geöffneten Seite auf der blutenden Wunde lag. Das Blut, das aus der Wunde austrat, löste sich in der Wasserphase und wurde durch ein weiteres Schlauchstück zu der Schlauch - Umlaufpumpe abtransportiert. Nachdem es diese Pumpe passiert hatte, mußte es eine Schlauchspirale durchfließen, die aus 14 Windungen bestand. Diese Spirale diente als Hämolysierstrecke, so daß man davon ausgehen konnte, daß am Ende dieser Strecke alle Erythrozyten durch die hämolysierende Wirkung des Aqua dest. zerstört waren und das Hämoglobin in freier Form im Aqua dest. gelöst vorlag.

Unmittelbar nach der Passage der Hämolysierstrecke floß das Wasser - Blut - Luft - Gemisch in die Spezial - Küvette des Colorimeters ein (Fig. 5).

Diese Spezial - Küvette erfüllte die Funktion eines "Debubblers", d.h. in dieser Küvette wurde die antransportierte Luft nach physikalischem Prinzip aus dem System entfernt, so daß nur noch das Wasser - Blut - Gemisch in die eigentliche Meßstrecke des Photometers eintreten konnte. Dort wurde die Hämoglobinkonzentration mit einer Lichtquelle von 570 m μ photometrisch bestimmt.

Für die Tatsache, daß die zunächst homogene Wassersäule in regelmäßigen Abständen von Luftblasen unterbrochen wurde und dadurch in beinahe gleichgroße Wasser - "Segmente" zerlegt wurde, gab es einen zwingenden Grund:

Auf diese Weise wurde erreicht, daß nur jeweils diejenige Blutmenge von der Wunde abtransportiert wurde, die in dem Zeitraum zwischen der Passage zweier Luftblasen aus der Wunde ausgetreten war. Desweiteren verhinderte die Luft, daß sich diese in ihrer Konzentration über die Zeit uneinheitlichen Blutmengen auf dem Transport zum Photometer derartig vermischten, daß nur eine einheitlich homogene Hämoglobinkonzentration an der Meßstrecke ankam. Die Luftblasen ermöglichten es also, den Blutaustritt aus der Wunde in seinem zeitlichen Ablauf zu erfassen und ihn

sowohl quantitativ als auch qualitativ zu analysieren, eine Möglichkeit, auf die bereits SUTOR aufmerksam gemacht hatte (20).

Die Extinktion des freien Hämoglobins in dem Wasser - Blut - Gemisch, das durch das Photometer strömte, wurde von einem Schreibgerät (Recorder) aufgezeichnet. Auf diese Weise erhielt man eine graphische Darstellung der in Abhängigkeit von der Zeit aus der Wunde ausströmenden Blutmenge. Ein an diesen Recorder angeschlossener Integrator integrierte bzw. planimetrierte die aufgezeichnete Kurve, so daß sich aus dieser Größe schließlich der gesamte Hämoglobin- und Blutverlust berechnen ließ.

Aus der Spezial - Küvette endlich strömte die Flüssigkeit und die Luft durch getrennte Schlauchsysteme wieder ab.

I. Versuchsdurchführung:

In einem Zimmer, in dem normale Raumtemperatur herrschte, wurde der Proband an einen Tisch gesetzt. Er sollte bequem sitzen und den Unterarm mit angewinkelter Ellenbogen auf den Tisch legen. Um den entblößten Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette gelegt, mit der zunächst der Blutdruck gemessen wurde.

Nach dieser Messung wurde der Druck aus der Manschette abgelaßt, damit es infolge von Gefäßkompressionen nicht zu einer Blutstauung in dem betreffenden Arm kam. In der Zwischenzeit wurde das Hämorrhagometer, das die ganze Zeit mit einer an allen Seiten verschlossenen Flow Cube betrieben wurde und "leer" arbeitete, abgeschaltet. Die verschlossene Flow Cube wurde gegen eine normale, funktionstüchtige ausgetauscht, an die beiden Zu- und Ableitungsschläuche angeschlossen und das ganze System neben den Unterarm des Probanden auf den Tisch gelegt.

Dann wurde die Blutdruckmanschette auf einen Druck von

40 mm Hg aufgeblasen und ein Stück Haut am Unterarm, das

1. an der Außenseite des Unterarmes liegen sollte (Extensorenseite),
2. frei von sichtbaren Hautanomalien (Narben, Hämangiome, etc.) sein sollte, und
3. frei von oberflächlich verlaufenden Venen sein sollte

mit Alkohol desinfiziert. Sobald der Alkohol getrocknet war, wurde der Präzisionsschnepper auf die Stelle der zu setzenden Wunde aufgesetzt. Dabei war zu beachten, daß diese Wundsetzung in der Längsrichtung der Extremität erfolgte.

Sofort nach dem Einstich wurde die Flow Cube auf die Stelle des Blutaustrittes aufgesetzt und das Hämorrhagometer in Betrieb genommen, indem die Schlauch - Umlaufpumpe eingeschaltet wurde.

Die Untersuchung wurde dann als beendet angesehen, wenn

1. die Extinktionskurve des Photometers eine negative Steigung hatte, und
2. aus der Wunde keine sichtbare Blutmenge mehr austrat, was durch die durchsichtige Flow Cube und die ebenfalls durchsichtigen Plastik - Schläuche sehr gut zu beobachten war.

Wenn die Untersuchung nach diesen Kriterien beendet war, wurde die Flow Cube von der Haut abgehoben, so daß nun, durch den Unterdruck, den die Umlaufpumpe im Schlauchsystem aufrichtete, eine sehr große Luftblase in das System eingesaugt wurde. Diese hatte den Zweck, das Ende der Untersuchung auch auf der aufgezeichneten Kurve eindeutig zu kennzeichnen. Wenn die große Luftblase das Photometer erreicht hatte, und der Integrator ausgeschaltet war, damit der durch die Luft hervorgerufene Ausschlag nicht ebenfalls mitintegriert wurde, galt die Untersuchung als endgültig beendet (Fig. 6).

Es ist von SUTOR beschrieben worden (20), daß die Flow Cube

durch den negativen Druck im Schlauchsystem sich auf der Haut des Probanden festsaugte und daß hier von seiten des Untersuchers keine weiteren Manipulationen mehr nötig seien. Dies fanden wir bei unseren Untersuchungen nicht bestätigt, d.h. unsere Pumpe entwickelte scheinbar nicht den ausreichenden Unterdruck, der ausreichte, um die Flow Cube auf der Haut von sich aus festzuhalten.

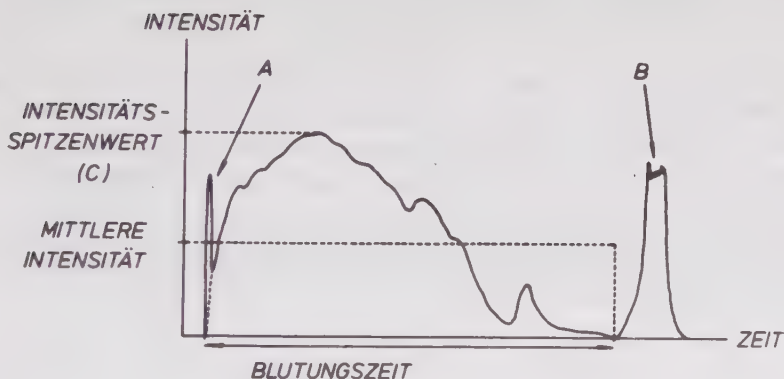


Fig. 6: Beispiel einer aufgezeichneten Blutungskurve. Der starke Ausschlag zu Beginn der Messung (A) wurde durch das Eindringen von Luft während des Aufsetzens der Flow Cube auf die Wunde verursacht. Ebenfalls durch eine große Luftblase im System wurde der Ausschlag am Ende der Messung (B) hervorgerufen. Dieser artefizielle Ausschlag dokumentiert das Ende der Aufzeichnung bzw. das Ende der Untersuchung am Probanden. Der mit C bezeichnete "peak" im Verlaufe der Kurve stellt das natürliche Intensitätsmaximum des Blutaustrittes aus der Wunde dar. Seine Dauer vom Beginn der Blutung an ergibt die "Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes".

Dies erforderte, daß der Untersucher die Flow Cube auf der Haut festhalten mußte. Um dadurch den Ablauf der Blutung nicht zu beeinflussen, also um die Blutung nicht etwa durch einen erhöhten Druck auf die Flow Cube und damit die Wunde zu unterbinden und um nicht die Menge des ausgetretenen Blutes durch den Druck auf die Wunde und die sie umgebende Haut zu erhöhen, war zu fordern, daß der Untersucher die Flow Cube nur so leicht auf die Wunde aufsetzte, daß sie rings um ihre Öffnung luftdicht abschloß. Um dieses Ziel zu erreichen, bestrichen wir die Auflage-seite der Flow Cube dünn mit Vaseline, was der Abdichtung ihrer Öffnung ohne die Erzeugung eines größeren Druckes sehr zugute kam.

Wenn bei einem Probanden eine Doppelwertbestimmung vorgenommen werden sollte, d.h. eine Blutungszeitbestimmung an demselben Arm und unter denselben Bedingungen und Umständen erfolgen sollte, so sollte zwischen den beiden Untersuchungen eine Zeitspanne von etwa 5 Minuten liegen, in welcher die Luft aus der Blutdruckmanschette abgelassen werden sollte, um auch dadurch nicht etwa einen Blutstau in dem betreffenden Arm hervorzurufen.

In der Zeit, in der keine hämorrhagometrischen Untersuchungen durchgeführt wurden, ließen wir das Häorrhagometer mit der verschlossenen Flow Cube "leer" weiterlaufen, um alles im Schlauchsystem verbliebene Blut abzutransportieren.

Am Ende der gesamten Untersuchung wurde durch die Abnahme von Capillarblut aus der Fingerbeere in eine heparinisierte Capillare aus Glas die Hämoglobinkonzentration im Gesamtblut bestimmt und die Personalien sowie die gerinnungsphysiologische Anamnese der Probanden erhoben.

Vor jeder Untersuchung eines neuen Probanden wurde die benötigte Anzahl von Flow Cubes vorbereitet, d.h. sie wurden aus einem Bad mit 80 %igem Alkohol entnommen, in das sie zum Zweck der Desinfektion nach jeder Untersuchung

eingelegt worden waren. (Leider stand uns nur eine begrenzte Anzahl von Flow Cubes zur Verfügung, die immer wieder verwendet werden mußte; wir mußten daher auf die Verwendung von Einmal - Flow - Cubes aus einer sterilen Verpackung verzichten und die benutzten Teile in Alkohol desinfizieren. Eine Sterilisation der Flow Cubes, etwa mit Dampf oder Hitze, war nicht möglich, da das Kunstharz, aus dem sie hergestellt waren, sehr hitzeempfindlich war; eine Sterilisation mit Äthylenoxyd war aus organisatorischen Gründen nicht möglich.) Desweiteren wurden die Auflageseiten der Flow Cubes dünn mit Vaseline bestrichen. Der Präzisions-schnepper wurde auf die neue Untersuchung vorbereitet, indem eine neue Basalplatte und ein neues, steriles Einmal - Skalpell in den Schnepper eingelegt wurde.

IV. Versuchsauswertung:

Wenn die eigentliche Untersuchung abgeschlossen war und die aufgezeichnete Kurve vorlag, zusammen mit dem Ergebnis der Integration der Kurve und der Hämoglobinbestimmung, konnte die Auswertung beginnen. Folgende Parameter konnten direkt abgelesen bzw. errechnet werden:

1. Blutungszeit
2. Intensität
3. Intensitätsspitzenwert
4. Blutungsintensität
5. Hämoglobinverlust
6. Blutverlust sowie
7. die Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes.

Die Auswertung und die Berechnung der einzelnen Parameter ging folgendermaßen und unter Berücksichtigung der folgenden Formeln und Rechengänge vor sich:

- a. Blutungszeit: Wenn die Vorschubgeschwindigkeit des Aufzeichnungsgerätes bekannt war, und man die Strecke zwischen Blutungsbeginn und Blutungsende (gekennzeichnet durch die großen Extinktionsausschläge zu Anfang und zu Ende der aufgezeichneten Kurve, die durch Luftblasen hervorgerufen worden waren) in Zentimetern ausgemessen hatte, errechnete sich die Blutungszeit in Minuten nach der Formel:

$$\frac{\text{gemessene Strecke (cm)}}{\text{Vorschubgeschwindigkeit (cm/min)}} = \text{Blutungszeit (min)}$$

- b. Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes: Die Größe dieses Parameters errechnete sich nach denselben Prinzipien und Formeln wie die Blutungszeit. Im Gegensatz zur Blutungszeit maß man hier jedoch die Strecke vom Blutungsbeginn bis zum Punkt des Intensitätsspitzenwertes aus und ging mit dieser Strecke in die Berechnung ein.
- c. Intensität: Die Intensität ist ein Maß für diejenige Menge Hämoglobin in Mikrogramm, die pro Sekunde aus der Wunde ausströmt.

Um unabhängig zu sein von den Schwankungen, denen dieser Wert im zeitlichen Ablauf einer Untersuchung unterlag, bestimmte man die "mittlere Intensität", d.h. diejenige Hämoglobinmenge in Mikrogramm, die, über die gesamte Zeitdauer der Blutung verteilt, im Mittel pro Zeiteinheit aus der Wunde ausströmte.

Zu diesem Zweck war es notwendig, die aufgezeichnete Intensitätskurve zu integrieren, um so auf den mittleren Hämoglobinverlust pro Sekunde zu schließen (siehe Kapitel "Vorversuche").

Um den Wert der Intensität angeben zu können, war es weiterhin notwendig, vor Beginn der Untersuchung eine Eichkurve zu erstellen (siehe Kapitel "Vorversuche"). Mit Hilfe dieser Kurve war es möglich, die Intensität (Einheit: $\mu\text{g Hb/sec}$) direkt aus der Größe der Extinktion abzulesen.

- d. Intensitätsspitzenwert: Bei diesem Parameter handelt es sich um den größten Wert der Intensität, der im Verlaufe einer aufgezeichneten Blutungskurve zu beobachten war. Mit Hilfe der Eichkurve war es möglich, diesen Wert ebenfalls direkt aus der kontinuierlich aufgezeichneten Intensitätskurve einer Blutung abzulesen.
- e. Blutungsintensität: Die Blutungsintensität ist ein Maß für diejenige Blutmenge in Mikrolitern, die pro Sekunde aus der Wunde ausströmt. Sie berechnet sich aus der eben erwähnten "mittleren Intensität" und der Hämoglobinkonzentration im Gesamtblut nach der folgenden Formel:

$$\frac{\text{Intensität } (\mu\text{g Hb/sec})}{\text{Hämoglobinkonzentration (g/100 ml)} \times 10} = \frac{\text{Blutungsintensität}}{(\mu\text{l Blut/sec})}$$

- f. Hämoglobinverlust: Der Hämoglobinverlust ist ein Maß für diejenige Menge Hämoglobin in Milligramm, die während einer gesamten Untersuchung, d.h. während der gesamten Zeit einer Blutung aus der Wunde ausfließt. Der Wert errechnet sich aus der "mittleren Intensität" und der Blutungszeit nach der Formel:

$$\frac{\text{Intensität } (\mu\text{g Hb/sec}) \times \text{Blutungszeit (sec)}}{1000} = \frac{\text{Hämoglobinverlust}}{(\text{mg})}$$

- g. Blutverlust: Der Blutverlust ist ein Maß für diejenige Menge Blut in Millilitern, die während der gesamten Dauer einer Blutung aus der Wunde ausströmt. Er berechnet sich aus dem Hämoglobinverlust und der Hämoglobinkonzentration nach der folgenden Formel:

$$\frac{\text{Hämoglobinverlust (mg)}}{\text{Hämoglobinkonzentration (g/100 ml)} \times 10} = \frac{\text{Blutverlust}}{(\text{ml})}$$

V. Vorversuche:

Um die oben genannten Berechnungen ausführen zu können, mußten zwei Vorversuche durchgeführt werden:

1. Eichung des Integrators:

Zu diesem Zweck stellte man sowohl das Aufzeichnungsgerät als auch den Integrator auf eine Nulllinie bzw. den Nullwert (beim Integrator: den Indifferenzwert) ein. Mit der Nullwertverstellungsschraube des Aufzeichnungsgerätes stellte man nun am Recorder verschiedene Extinktionen ein und ließ die dadurch entstandenen Flächen (Extinktion pro Zeiteinheit) vom Integrator auszählen. Dieses Vorgehen war möglich, weil der Integrator nicht an die Photozelle des Colorimeters

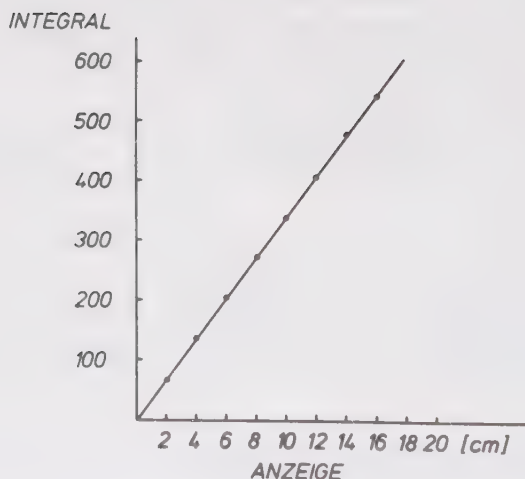


Fig. 7: Abhängigkeit von Extinktion und Summenintegral

angeschlossen war und somit die Änderung der Extinktion direkt gemessen hätte, sondern weil er über die Anzeige des Aufzeichnungsgerätes auszählte.

Es ließ sich nun rein rechnerisch eine Beziehung zwischen der aufgezeichneten Fläche und der Größe der Integration ausdrücken (Fig. 7).

Die Fläche wiederum ließ sich ausdrücken als das Produkt aus Länge, d.h. Dauer einer bestimmten Extinktion in Zentimetern, und der Extinktion in Zentimetern. Die Extinktion ließ sich demnach berechnen nach der Formel:

$$\frac{\text{Gesamtintegral}}{\text{Dauer des Meßintervalles (cm)}} = \text{Extinktion}$$

Eine Eichung der Extinktion in Zentimetern ließ sich folgendermaßen vornehmen:

Der Fläche, die der Recorder aufzeichnete, entsprach ein bestimmter Integrationswert. Durch Division dieses Integrationswertes durch die Fläche in Quadratcentimetern (cm^2) erhielt man denjenigen Integrationswert, der einer angezeigten Extinktionsänderung von 1 Zentimeter entsprach.

In unserem Fall ergab sich, daß einer Extinktionsänderung von 1 Zentimeter bei einer Breite der Fläche, d.h. einer Dauer des Meßintervalles von ebenfalls 1 Zentimeter, der Integrationswert von 34 entsprach. Damit erweiterte sich die oben angegebene Formel für die Berechnung der Extinktion in Zentimetern folgendermaßen:

$$\frac{\text{Gesamtintegral}}{\text{Dauer des Meßintervalles (cm)} \times 34} = \text{Extinktion (cm)}$$

Bei dem von uns verwendeten Integrationsgerät handelte es sich um einen Summenintegrator. Es war mit diesem Gerät nicht möglich, das Integral zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Kurvenaufzeichnung abzulesen, sondern es wurde für jede Messung nur ein Gesamtintegral angegeben. Infolge dieses Umstandes konnten wir z.B. bei der Berechnung der zeitlichen Normalverläufe der einzelnen Parameter (siehe Kapitel "Die zeitlichen Normalverläufe von Intensität, Blutungsintensität, Hämoglobin- und Blutverlust") die aufgezeichneten Kurven nicht direkt auswerten, sondern mußten zu einigen rechnerischen Hilfsmitteln greifen (siehe dort). Es wäre empfehlenswert, wenn die Häorrhagometrie zur Vereinfachung ihrer Auswertung daher mit einem kontinuierlich arbeitenden Integrator betrieben werden könnte.

2. Eichung des Photometers:

Zu diesem Zweck stellten wir eine Blutverdünnungsreihe her. Die Hämoglobinkonzentration des Blutes, das wir verdünnten, war bekannt. Diese verschiedenen Blutverdünnungen schickten wir nun durch das Schlauchsystem des Häorrhagometers, indem wir sie anstelle des sonst verwendeten Aqua dest. in das System einsaugten. Jeder Hämoglobinkonzentration entsprach dabei eine bestimmte Extinktion, die, vom Photometer gemessen, vom Aufzeichnungsgerät festgehalten wurde.

Um von der Hämoglobinkonzentration auf die Intensität umrechnen zu können, d.h. auf die Menge des pro Sekunde transportierten Hämoglobins, war es notwendig zu wissen, wieviel Flüssigkeit pro Zeiteinheit von der Schlauchumlaufpumpe abtransportiert wurde. Zu diesem Zweck wurde eine große Luftblase in das System eingesaugt, danach eine bekannte Menge Wasser in das Häorrhagometer geschickt, und schließlich ließ man noch eine zweite große Luftblase folgen. Aus dem Abstand der beiden großen Ausschläge der Extinktion auf der aufgezeichneten Kurve,

die durch die Luftblasen hervorgerufen wurden und vom Recorder aufgezeichnet wurden, konnte man die Transportgeschwindigkeit des Häorrhagometers bestimmen. Sie betrug in unserem Fall $18.53 \mu\text{l}$ Flüssigkeit pro Sekunde.

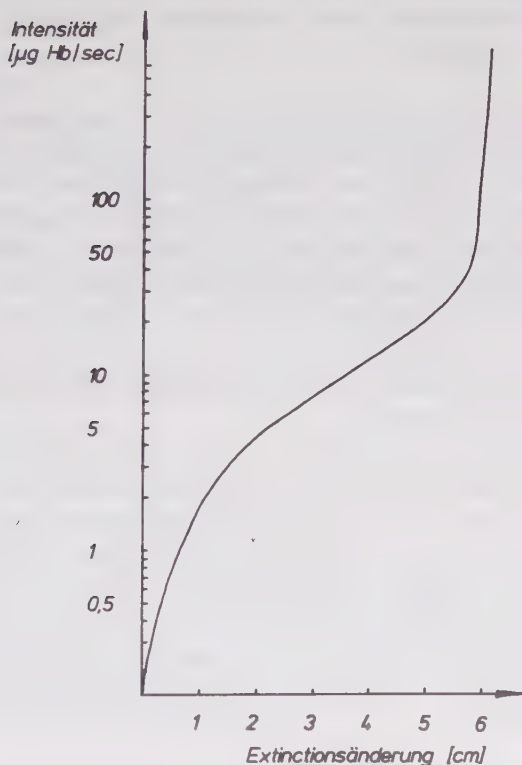


Fig. 8: Die Abhängigkeit der Intensität (μg Hämoglobin/sec) (Ordinate) von der aufgezeichneten Extinktion (cm) (Abszisse).

Mit Hilfe dieses Wertes war es dann möglich, diejenige Menge Hämoglobin zu berechnen, die bei einer bestimmten, bekannten Hämoglobinkonzentration einer Lösung während

der Dauer einer Sekunde durch das Schlauchsystem floß. Die zu diesem Zweck benutzte Umrechnungsformel lautete:

$$18.53 \times \mu\text{g Hämoglobin} = \mu\text{g Hämoglobin/sec}$$

Um diese Formel benutzen zu können, war es notwendig, die Hämoglobinkonzentrationen der Verdünnungslösungen in der Einheit Mikrogramm Hämoglobin pro Mikroliter Blut zu errechnen.

Man war durch dieses Verfahren also in der Lage, eine Beziehung zwischen der Intensität ($\mu\text{g Hämoglobin/sec}$) und der Extinktion (cm) der aufgezeichneten Extinktionskurve aufzustellen (Fig. 8). Mit Hilfe dieser Eichkurve war es möglich, die vom Recorder aufgezeichneten Extinktionen direkt in die Einheit "Intensität" ($\mu\text{g Hb/sec}$) umzurechnen.

Bei der praktischen Auswertung dieser Eichkurve war zweierlei zu beachten:

Zum einen handelte es sich um den Graphen einer Funktion, die nicht über den gesamten Wertebereich der Extinktionsänderung stetig definiert war. Dies bedeutete, daß die mathematische Umrechnung von Extinktionsänderung und Intensität sehr kompliziert war, was wiederum zur Folge hatte, daß diese Umrechnung anhand der Eichkurve optisch erfolgen mußte; dies ging naturgemäß auf Kosten der Meßgenauigkeit.

Um anderen bedingten die steilen Verläufe der Eichkurve bei Extinktionen unter 2 cm und über 5.5 cm, daß in diesen Bereichen eine Eichung und Umrechnung nur sehr ungenau, wenn überhaupt, möglich war. Man konnte also feststellen, daß genaue und gültige Aussagen über die Intensität nur in einem Meßbereich der Extinktion von 2.0 bis 5.5 cm möglich waren, da der Kurvenverlauf in diesem Bereich nahezu linear war.

Es wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert, wenn in den Photometern für hämorrhagometrische Zwecke nur Photozellen verwendet würden, die in einem Meßbereich von 1.0 bis 6.5 cm Extinktion eine lineare Charakteristik aufwiesen, so daß in diesem relevanten Bereich die Umrechnung von Extinktion in Intensität mathematisch erfolgen kann.

VI. Probanden:

Für die Untersuchungen zur Normalwertbestimmung, zur Signifikanzkontrolle der Untersuchungen und zur Klärung der Frage, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Entnahmestelle am rechten oder linken Unterarm, sowie für die Untersuchung, die klären sollte, ob ein Unterschied der Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit vom Untersucher bestand, untersuchten wir Probanden, die die folgenden Forderungen erfüllen mußten:

1. Alter zwischen 18 und 40 Jahre;
2. mindestens 14-tägige Karenz von acetylsalicylsäurehaltigen Medikamenten;
3. hämostatisch unauffällige Eigen- und Familienanamnese;
4. keine bekannten anderen Erkrankungen, die die Blutgerinnung beeinflussen könnten, also etwa Herzvitien, Lebererkrankungen, Stoffwechsel- und Verdauungsstörungen chronischer Natur, Infekte etc.;
5. bei Frauen: keine Einnahme von Ovulationshemmern.

Weibliche Probanden, die Ovulationshemmer einnahmen, wurden von vornherein von der Auswertung der Ergebnisse ausgeschlossen, da bekannt ist, daß hormonelle Kontrazeptiva einen Einfluß auf die Hämostase haben (21).

Den Berechnungen der Normalwerte lagen aus dieser Probandengruppe zugrunde:

Blutungszeit	=	116 Probanden
Intensität	=	58 Probanden
Intensitätsspitzenwert	=	56 Probanden
Blutungsintensität	=	55 Probanden
Hämoglobinverlust	=	56 Probanden
Blutverlust	=	55 Probanden
Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes	=	132 Probanden.

Für die Untersuchungen bezüglich der Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem Blutdruck-Mittelwert wurde das Kollektiv unserer Probanden erweitert:

Das Alter der Probanden war gleichgültig, zu fordern blieben jedoch weiterhin, daß die Probanden gesund sein sollten, keine die Blutgerinnung beeinflussenden Medikamente eingenommen haben sollten, sowie keine Blutungsanamnese besitzen sollten.

Die Zahl derjenigen Probanden, die in die Korrelationsberechnungen eingingen, ist in den jeweiligen Kapiteln angegeben.

C. Statistische Berechnungen:

Bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse benutzten wir verschiedene statistische Prüfverfahren und Methoden, die im folgenden kurz erwähnt werden sollen.

- I. Chi-Quadrat-Test: Bezüglich der Voraussetzungen, Grundlagen und der Entscheidungskriterien sei auf die Literatur (22) verwiesen.

Wir legten bei der Interpretation des Tests die in der medizinischen Statistik übliche Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrunde.

II. t-Test für korrelierende Stichproben: siehe Literatur (23).

III. t-Test für unabhängige Stichproben: Diesen Test führten wir im SPSS - Programm auf der EDV - Anlage des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf aus. Die Prüfgröße "t" wurde dabei nach der folgenden Formel berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}$$

Die Varianzhomogenität wurde mit dem F - Test überprüft. Näheres siehe Literatur (24).

Ergab sich nach den für den F - Test geltenden Entscheidungskriterien, daß der Unterschied der Stichprobenvarianzen beider Kollektive als zufällig angesehen werden konnte, d.h. daß die Variable in beiden Grundgesamtheiten dieselbe Varianz hatte, so wurde der oben erwähnte t - Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. War das Kollektiv verschieden, so wurde ein dem FISCHER - BEHRENS - Problem gemäßes Modifikat des t - Testes angewandt (25).

IV. Parameterfreie Verfahren:

- a. Für korrelierende Stichproben benutzten wir den WILCOXON - Test für korrelierende Stichproben, einen Rangtest (26).
- b. Für unabhängige Stichproben ließen wir im SPSS - Programm den WILCOXON - Test für zwei Stichproben durchführen (siehe Literatur (27)).

V. PEARSON - BRAVAIS'scher Korrelationskoeffizient und Regressionsgerade:

Den Korrelationskoeffizienten nach PEARSON ließen wir im SPSS - Programm berechnen. Dieser Berechnung lag die folgende Formel zugrunde:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{(n - 1) s_x s_y}$$

Die Formeln für die angegebenen berechneten Regressionsgeraden lauten:

$$y = a_1 + b_1 x \quad \text{bzw.} \quad x = a_2 + b_2 y.$$

Auf einer Tischrechenmaschine wurden die Steigungen der Geraden b_1 und b_2 sowie die Schnittpunkte mit der y - Achse a_1 und der x - Achse a_2 berechnet nach den Formeln:

Steigung der Regressionsgeraden:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$b_2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Schnittpunkte mit der y - bzw. der x - Achse:

$$a_1 = \bar{y} - a_1 \bar{x}$$

$$a_2 = \bar{x} - a_2 \bar{y}$$

VI. Mittelwert, Standardabweichung und Varianz: Es wurden die üblicherweise für die Berechnung dieser Größen benutzten Formeln verwendet. Näheres siehe Literatur (28).

Unter den 95 % - Vertrauensgrenzen versteht man in einer gleichen, stabilen Bevölkerung diejenigen Grenzen eines Parameters, die in durchschnittlich 95 % der Fälle den

wahren Wert des Parameters einschließen (als Ausdruck für die Genauigkeit des Parameters in unserem Kollektiv).

Unter den 95 % - Toleranzgrenzen versteht man diejenigen Grenzen für den Prozentsatz einer gleichen, stabilen Population, die durchschnittlich 95 % einer Bevölkerung einschließen ($\approx$ Normalbereich).

Die im folgenden angegebenen Normalwerte wurden nach den Gesetzen für 95 % - Vertrauensintervallen berechnet. Es wurden "verteilungsfreie" Vertrauensgrenzen benutzt, die ohne jegliche Voraussetzungen über die Verteilung der Population bestimmt wurden (29).

Grundlage der Berechnung des verteilungsfreien 95 % - Vertrauensintervalles bildet eine nach der Größe der Werte geordnete Urliste. In entsprechenden Tabellen kann man dann für den Median (Perzentil (0,5)) die Ordnungszahl für das Vertrauensintervall nachschlagen, die dann mit Hilfe der geordneten Urliste in 95 % - Vertrauensgrenzen umgerechnet werden (30).

VII. Wahrscheinlichkeitspapier:

Es handelt sich hierbei um ein zeichnerisches Verfahren zur Prüfung der Variablen auf Normalverteilung:

Die Ordinate eines speziellen Millimeterpapiere ist entsprechend der Häufigkeitsintegrale der GAUSS'schen Normalverteilung gegliedert; die Einteilung und Einheit der Abszisse ist frei wählbar.

Die Häufigkeitsverteilung einer Stichprobe ergibt in diesem Diagramm angenähert eine Gerade, wenn eine Normalverteilung vorliegt. Man geht so vor, daß man die Abszisse des Systemes in bestimmte Wertebereiche untergliedert. Durch Auszählen

derjenigen Meßergebnisse, die kleiner oder gleich der oberen Grenzmarke der jeweiligen Klasse sind, erhält man die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Messungen bis zu einer bestimmten Wertgröße. Diese prozentualen Häufigkeiten werden in das System eingezeichnet und in ihrer Gesamtheit zu einer Geraden bzw. einer Kurve verbunden.

D. Ergebnisse

I. Prüfung auf Normalverteilung:

Die Prüfung der einzelnen Variablen auf das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit verschiedenen statistischen Prüfverfahren durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Prüfung sind erforderlich, um die Mittelwerte der einzelnen Parameter und deren 95 % - Vertrauensgrenzen richtig zu interpretieren.

Für denjenigen Fall, daß die Häufigkeitsverteilung einer Stichprobe keiner Normalverteilung entspricht, sollten die verteilungsfreien 95 % - Vertrauensgrenzen berechnet werden.

Das Wissen um das Vorliegen einer Normalverteilung diente jedoch auch und vor allem zur Auswahl der weiteren im Verlaufe der Arbeit benutzten Prüfstatistik, da verschiedene Prüfverfahren an die Normalverteilung der Variablen gebunden sind.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. H.J. Jesdinsky und Herrn Schmitz vom Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf für ihre freundliche Hilfe bei der Auswahl und Durchführung der statistischen Berechnungen.

Dies gilt insbesondere bei der Berechnung von Toleranzbereichen.

a. Histogramme:

Um einen optischen Eindruck von der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Variablen zu haben, wurde die Werteskala für jeden Parameter in Klassen untergliedert. Es wurde nun

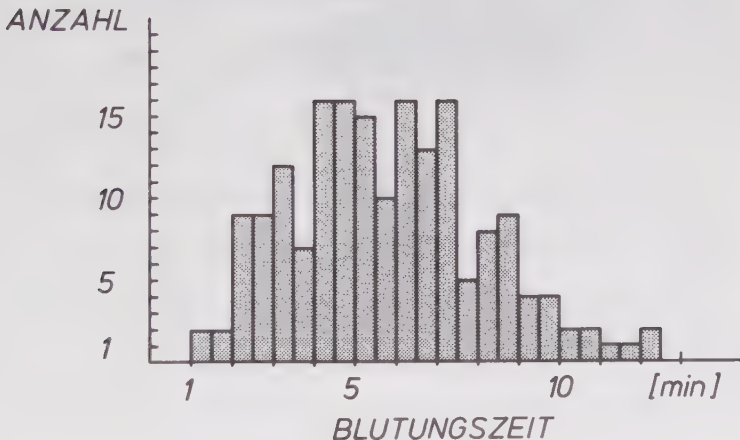


Fig. 9: Häufigkeitsverteilung der Blutungszeit

ausgezählt, wie oft ein Parameter in die bestimmten, durch

Anm. zu den 'Anpassungstests': Für kleine Stichprobenumfänge reicht die Testschärfe dieser Verfahren selten aus, um Abweichungen von der Normalverteilung zu erkennen. Andererseits haben Computersimulationen gezeigt, daß die Häufigkeitsverteilung normalverteilter Zahlen selbst bei einem $n = 1000$ sehr asymmetrisch sein kann. Daher sind die Ergebnisse der 'Anpassungstests' kritisch zu betrachten.

die Klassengrenzen definierten Wertebereiche fiel, und aus diesen Absolutzahlen die prozentualen Häufigkeiten berechnet. Die nachstehenden Histogramme geben die Ergebnisse

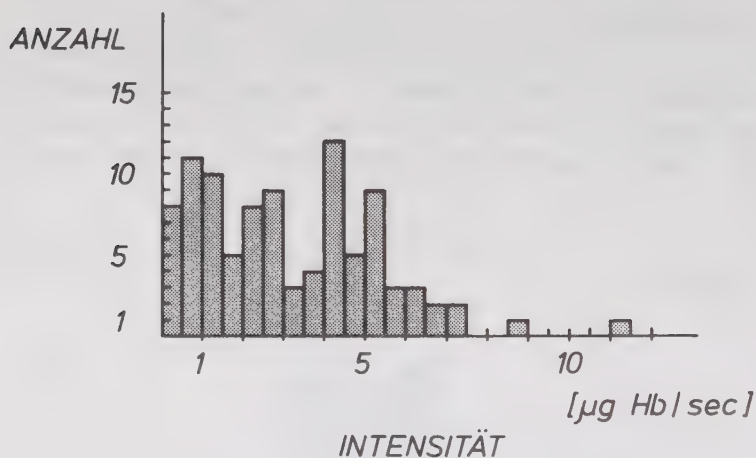


Fig. 10: Häufigkeitsverteilung der Intensität

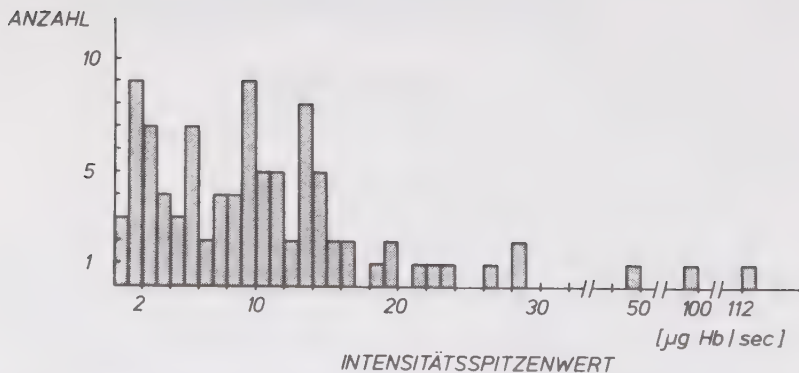


Fig. 11: Häufigkeitsverteilung der Intensitätsspitzenwerte

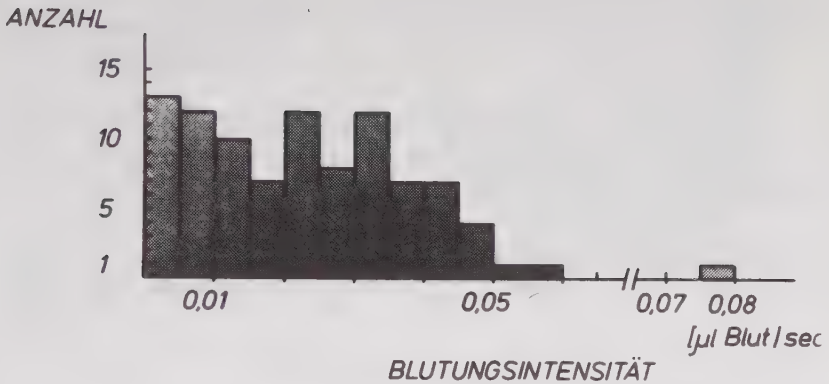


Fig. 12: Häufigkeitsverteilung der Blutungsintensität

dieser Auszählungen optisch wieder (Fig. 9 - 15). Einige dieser Variablen, im besonderen die Intensitätsspitzenwerte, die Intensitäten, die Hämoglobin- und Blutverluste

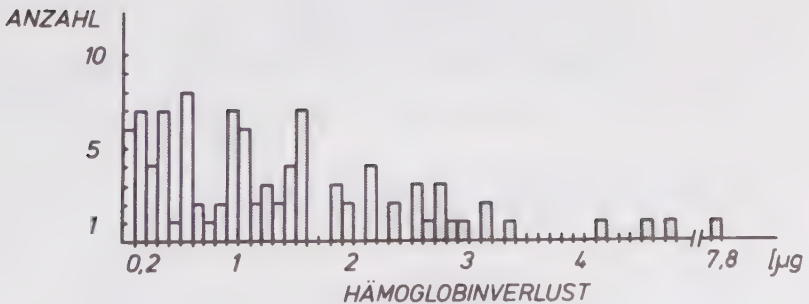


Fig. 13: Häufigkeitsverteilung des Hämoglobinverlustes

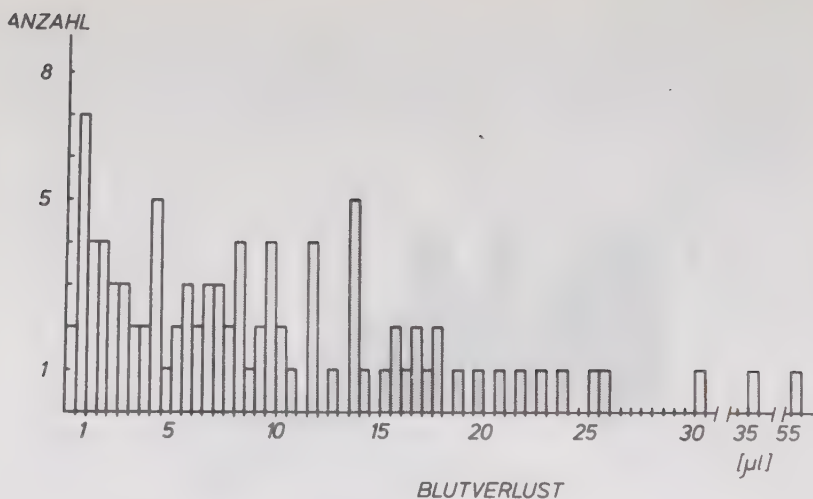


Fig. 14: Häufigkeitsverteilung des Blutverlustes



Fig. 15: Häufigkeitsverteilung des Zeitpunktes bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes

entsprachen einer logarithmischen Normalverteilung (Anhangs - Fig. 1 - 4), was durch die Logarithmierung der Werteklassen auf der Abszisse besonders deutlich wird.

Die Ordinate der Abbildungen gibt die absoluten Häufigkeiten des Auftretens von Werten einer bestimmten Werteklasse wieder. Auf der Abszisse finden sich die Klassengrenzen der einzelnen Parameter, entweder logarithmiert oder natürlich aufgliedert.

Aus diesen Häufigkeitsverteilungsdiagrammen geht hervor, daß die einzelnen Variablen, mit Ausnahme der Blutungszeit und des Zeitpunktes bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwert nicht normalverteilt sind, sondern einen zu den höheren Werteklassen asymmetrischen Verlauf zeigen.

b. Gleitender Mittelwert:

In einigen Fällen wird die Normalverteilung bzw. die Nicht - Normalverteilung besser sichtbar, wenn man die Häufigkeiten der Meßergebnisse nach dem Verfahren des "gleitenden Mittelwertes" aufzeichnet (Anhangs - Fig. 5 - 11).

Zu diesem Zweck mittelt man die Häufigkeit des Auftretens dreier benachbarter Wertegruppen und verwendet diesen Mittelwert als Ordinatenwert.

c. Wahrscheinlichkeitspapier:

Das praktische Vorgehen und die statistischen Grundlagen dieses Verfahrens wurden bereits im Kapitel "Statistische Berechnungen" erläutert.

Für die einzelnen Parameter ergaben sich im einzelnen die folgenden Ergebnisse:

I. Blutungszeit (Fig. 16): Die Zeichnung auf Wahrscheinlichkeitspapier ergibt eine recht gute Normalverteilung der Variablen.

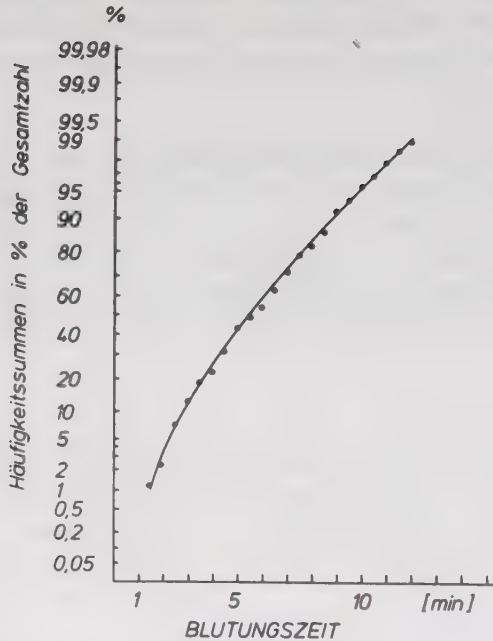


Fig. 16: Häufigkeitsverteilung der Blutungszeit auf Wahrscheinlichkeitspapier

- II. Intensität (Fig. 17): Eine Normalverteilung ist nur recht undeutlich zu erkennen.
- III. Intensitätsspitzenwert (Fig. 18): Eine Normalverteilung läßt sich bei der Zeichnung auf Normalpapier nicht belegen.
- IV. Blutungsintensität (Fig. 19): Die Häufigkeitsverteilung erweist sich als mäßig gut normalverteilt.
- V. Hämoglobinverlust (Fig. 20): Nach diesem Verfahren stellt sich die Häufigkeitsverteilung dieser Variablen nicht normalverteilt dar.
- VI. Blutverlust (Fig. 21): Die Variable ist bei diesem zeichnerischen Verfahren nicht normalverteilt.

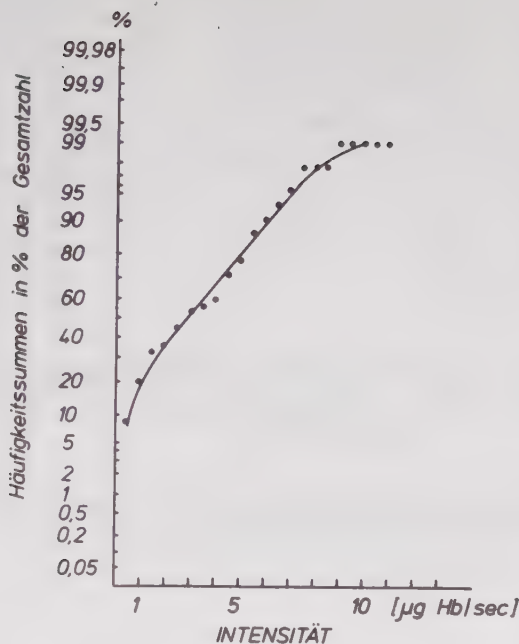


Fig. 17: Häufigkeitsverteilung der Intensität auf Wahrscheinlichkeitspapier

VII. Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes (Fig. 22): Diese Variable stellt sich bei der Zeichnung auf Wahrscheinlichkeitspapier als sehr gut normalverteilt dar.

In allen diesen Fällen ist zu berücksichtigen, daß die Anzahl der Werte, die in das zeichnerische Verfahren eingingen, relativ gering war, nämlich:

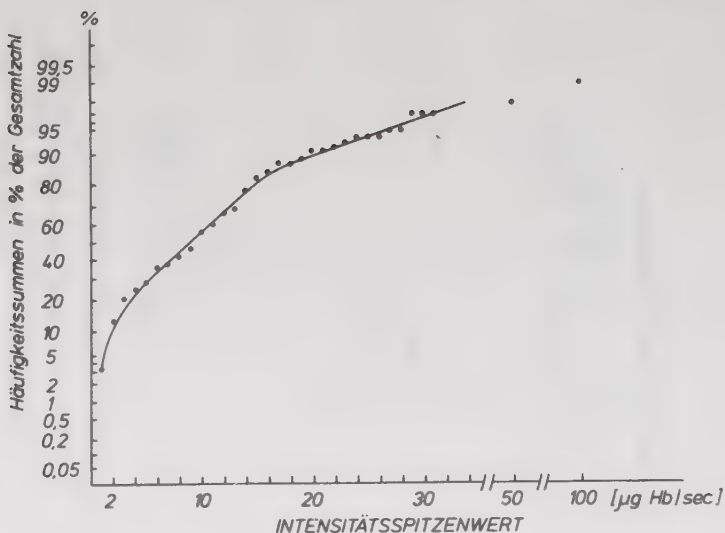


Fig. 18: Häufigkeitsverteilung des Intensitätsspitzenwertes auf Wahrscheinlichkeitspapier

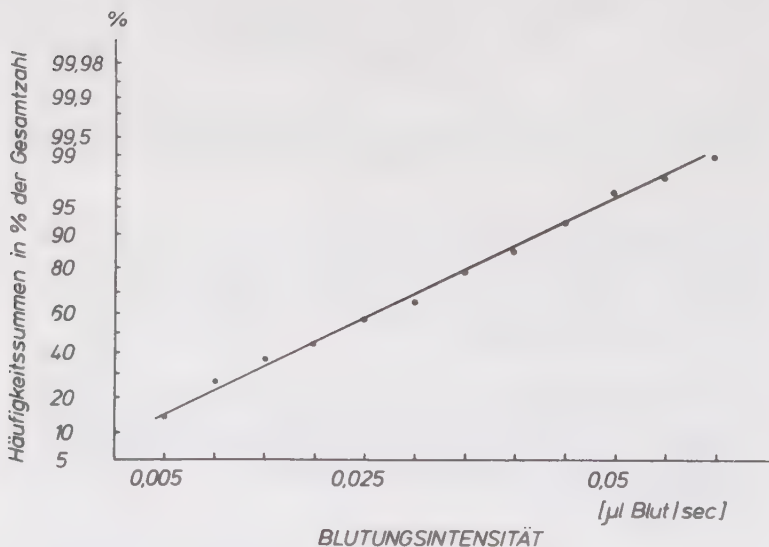


Fig. 19: Häufigkeitsverteilung der Blutungsintensität auf Wahrscheinlichkeitspapier

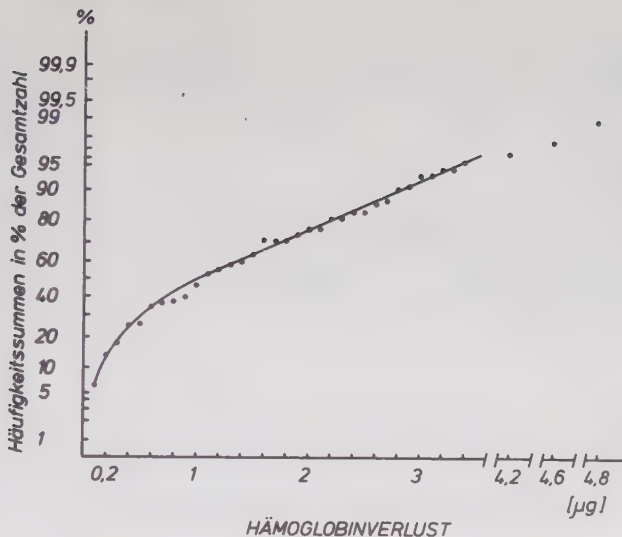


Fig. 20: Häufigkeitsverteilung des Hämoglobinverlustes auf Wahrscheinlichkeitspapier

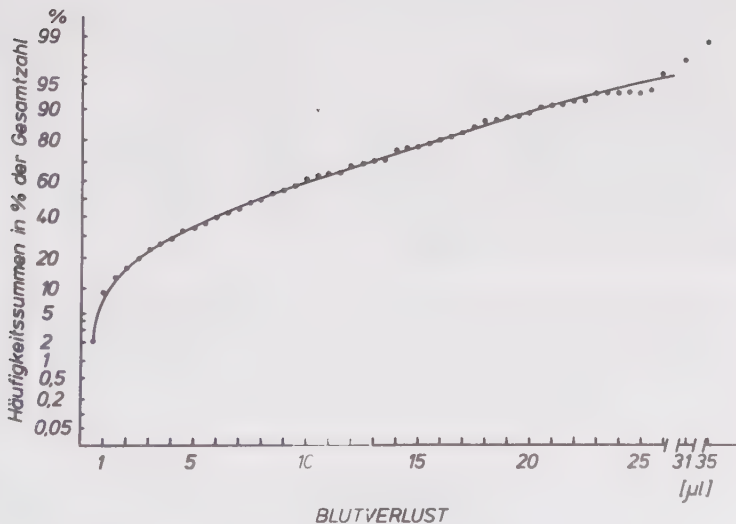


Fig. 21: Häufigkeitsverteilung des Blutverlustes auf Wahrscheinlichkeitspapier

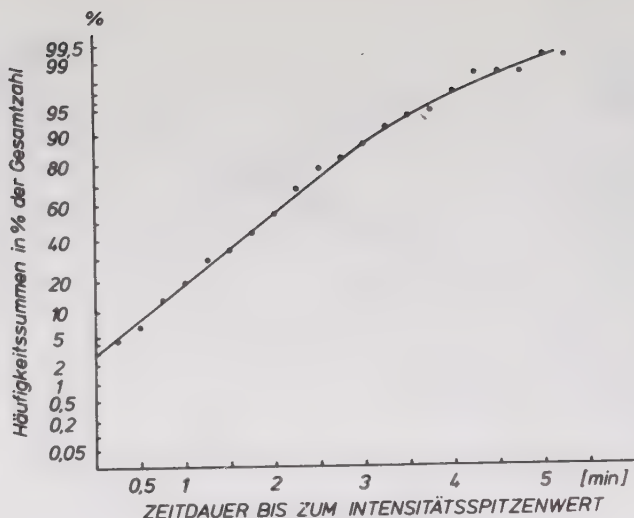


Fig. 22: Häufigkeitsverteilung der Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes auf Wahrscheinlichkeitspapier

Blutungszeit	n = 181
Intensität	n = 96
Intensitätsspitzenwert	n = 93
Blutungsintensität	n = 95
Hämoglobinverlust	n = 96
Blutverlust	n = 95
Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwert	n = 133

Nicht nur aus der Unsicherheit der Methode selbst, sondern auch aus den relativ geringen Fallzahlen ergibt sich, daß die Ergebnisse der zeichnerischen Prüfung auf Normalverteilung mit Zurückhaltung zu beurteilen sind.

Um die Zufallsverteilung der einzelnen Variablen statistisch exakt angeben zu können, wurde ein weiteres statistisches Prüfverfahren angewandt:

d. Chi - Quadrat - Test:

Grundlagen, Voraussetzungen und praktische Durchführung betreffend sei auf das Kapitel "Statistische Berechnungen" verwiesen.

Es ergab sich folgendes:

Blutungszeit: Bei einer Klassenzahl von $k = 11$ ergab sich ein Wert für Chi - Quadrat von 10.00. Der Tabellenwert betrug 15.50 für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und 8 Freiheitsgrade.

Dies bedeutet, daß das Ergebnis der Berechnung dieser Stichprobe nicht im Widerspruch zu der Hypothese steht, die Variable sei normalverteilt. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit für diese Berechnung betrug 70 %, d.h. die Anpassung war also gut.

Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwert: Die Anzahl der Klassen belief sich auf $k = 15$; der Chi - Quadrat - Wert errechnete sich auf 10.19. Für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und 12 Freiheitsgrade ergab sich ein Tabellenwert von 21.00.

Dies bedeutet, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nichts gegen die Annahme sprach, die Variable sei normalverteilt. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit betrug etwa 40 %, die Güte der Anpassung erwies sich also als mäßig.

Die Ergebnisse, die die anderen Parameter betreffen, sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 1) zusammengefaßt, da sie inhaltlich stets das gleiche Ergebnis zeigen, nämlich eine fehlende Normalverteilung.

Allen Tabellenwerten lag eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und eine Anzahl der Freiheitsgrade von Klassenzahl

minus 3 zugrunde. Die Zahl der Freiheitsgrade kam zustande, weil der Mittelwert und die Standardabweichung der Normalverteilung durch den Mittelwert und die Standardabweichung der Stichprobe geschätzt wurden. Die Verteilungen stimmten also in der Summe der Häufigkeiten, dem arithmetischen Mittel und in der Streuung überein, weshalb von der Anzahl der Klassen drei Freiheitsgrade abgezogen werden mußten.

	Güte der Anpassung	Klassen	errechneter Wert	Tabellenwert	Überschreitungswahrscheinlichkeit
Intensität	fehlend	8	21.89	11.10	0.10 %
Intensitätsspitzenwert	fehlend	9	80.08	12.60	0.10 %
Blutungsintensität	fehlend	11	19.50	15.50	2.50 %
Hämoglobinverlust	fehlend	11	42.00	15.50	0.10 %
Blutverlust	fehlend	12	34.79	16.90	0.10 %

Tabelle 1: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests: Einzelheiten siehe Text. 'Überschreitungswahrscheinlichkeit' bedeutet die Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei zukünftigen Untersuchungen gleichgroße oder größere Werte von Chi-Quadrat gefunden werden als bei der vorliegenden Untersuchung, was für die Zufälligkeit der beobachteten Größe spricht.

Es ergab sich also, daß bei der genannten Irrtumswahrscheinlichkeit keine der geprüften Variablen außer den oben erwähnten einer statistischen Normalverteilung gehorchte.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei zukünftigen Untersuchungen gleichgroße oder größere Differenzen zwischen dem errechneten und dem tabellierten Chi-Quadrat-Wert gefunden werden, was für die Zufälligkeit der beobachteten Differenz spricht, also die Überschreitungswahrscheinlichkeit, lag in nahezu allen Fällen bei 0.10 %.

Die Anzahl der Fälle, aus denen die Berechnungen vorgenommen wurden, sind bereits im Kapitel "Wahrscheinlichkeitspapier" genannt worden. Sie lassen die Ergebnisse des Chi - Quadrat - Tests als statistisch einwandfrei erscheinen.

Alle mathematischen und graphischen Untersuchungen, die zur Prüfung der Normalverteilung der hämorrhagometrischen Parameter durchgeführt wurden, ergaben inhaltlich das gleiche: Mit Ausnahme der Blutungszeit und der Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes, deren Häufigkeitsverteilung einer Normalverteilung sehr angenähert waren, folgten die anderen Variablen einer asymmetrischen, nicht normalverteilten Häufigkeitsverteilung.

Die Ergebnisse dieses Chi - Quadrat - Tests fanden bei der Auswahl der weiteren Prüfstatistik für die folgenden Untersuchungen ihren Niederschlag.

II. Prüfung zwischen männlichem und weiblichem Kollektiv:

Zur Klärung der Frage, ob das Geschlecht der untersuchten Personen die Untersuchungsergebnisse beeinflusste, wurde der t - Test für unabhängige Stichproben oder ein parameterfreies Verfahren zur Prüfung der Signifikanz angewandt. Die Berechnungen erfolgten im SPSS - Programm am Rechenzentrum der Universität Düsseldorf (siehe Kapitel "Statistische Berechnungen").

Als erstes wurde berechnet, ob die Variable in dem männlichen und im weiblichen Kollektiv dieselbe Varianz hatte, oder ob die Varianzen in beiden Grundgesamtheiten verschieden waren; mit anderen Worten, ob beide Stichproben Grundgesamtheiten mit derselben Varianz angehörten oder nicht.

Es galt also festzustellen, ob die Differenz der Mittelwerte der beiden Kollektive durch das Einwirken zufälliger Einflüsse zustande kam (d.i. Varianzen gleich), oder ob beide Stichproben Grundgesamtheiten mit verschiedenen Mittelwerten entnommen worden waren (d.i. Varianzen ungleich).

Zu diesem Zweck wurde der F - Test verwendet, wobei man für seine Auswertung eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und die Freiheitsgrade $f_1 = n_1 - 1$ und $f_2 = n_2 - 1$ zugrunde legte.

Ergab sich, daß für eine bestimmte Variable die Varianzen des männlichen und des weiblichen Kollektives als gleich angesehen werden konnten, d.h. daß sie derselben Grundgesamtheit entstammten, so konnte zur weiteren Abklärung der Fragestellung der t - Test für unabhängige Stichproben verwendet werden. Waren die Varianzen ungleich, d.h. stammten sie aus verschiedenen Grundkollektiven, so kam als parameterfreies Verfahren der WILCOXON - Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung, um festzustellen, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem männlichen und dem weiblichen Kollektiv bestanden.

Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in den unten stehenden Tabellen (Tabelle 2, Tabelle 3) zusammengefaßt.

Die Berechnungen ergaben, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht gegen die Annahme sprach, es bestünde ein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Kollektiv. Es ergab sich also, daß es bei der Auswertung der Versuche keinen Unterschied machte, ob die Probanden männlichen oder weiblichen Geschlechtes waren.

Die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß in nachfolgenden Untersuchungen gleichgroße oder größere Differenzen zwischen den beiden Kollektiven gefunden werden, was die gefundenen Unterschiede als zufällig wahrscheinlich macht, d.i. die Überschreitungswahrscheinlichkeiten, betrugen für den Intensitätsspitzenwert 18.20 % und für den Hämoglobinverlust 65.40 %; die anderen Parameter lagen zwischen diesen beiden Werten.

III. Prüfung der Hämorrhagometrie am rechten und am linken Arm:

Versuchsmethodisch gingen wir so vor, daß wir am rechten und am linken Arm derselben Versuchsperson eine, z.T. auch zwei hämorrhagometrische Untersuchungen vornahmen. Lag für einen Arm mehr als ein Untersuchungsergebnis vor, so bildeten wir aus diesen Werten den arithmetischen Mittelwert. Mit diesem Mittelwert für den einen Arm gingen wir dann in die Prüfstatistik ein; das Ergebnis der Messung an dem anderen Arm bildete das zweite Kollektiv.

	weiblich			männlich			F - Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	F	F(Tab.)	Freiheitsgrade
Blutungszeit (min)	61	6.06	2.34	82	6.45	2.09	1.25	1.47	60, 81
Intensität (µg Hb/sec)	40	3.20	2.34	56	3.22	2.08	1.25	1.61	39, 55
Intensitätsspitzenwert (µg Hb/sec)	37	9.55	7.31	56	13.45	19.73	7.28	1.67	55, 36
Blutungsintensität (µl Blut/sec)	39	0.2445	0.01728	56	0.02204	0.01379	1.57	1.61	38, 55
Hämoglobinverlust (µg)	40	1.42	1.50	56	1.30	1.02	2.16	1.61	39, 55
Blutverlust (µl)	39	10.91	1.09	56	8.88	6.68	2.69	1.61	55, 38

Tabelle 2: Anzahl der untersuchten Fälle des männlichen und weiblichen Kollektives (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) beider Kollektive, sowie die Ergebnisse des F - Tests (errechneter Wert F, Tabellenwert F(Tab) und Anzahl der Freiheitsgrade).
Ergebnis der Varianzanalyse: Blutungszeit, Intensität und Blutungsintensität stammen aus dem gleichen Grundkollektiv.

	Test	t	t(Tab)	Überschreitungs- wahrscheinlichkeit	Unterschied signifikant ?	Freiheits- grade
Blutungszeit (min)	+	1.06	1.98	29.20 %	nein	141
Intensität (µg Hb/sec)	+	0.75	1.99	45.30 %	nein	93
Intensitäts- spitzenwert (µg Hb/sec)		1.35 ¹⁾	1.96 ¹⁾	18.20 %	nein	75.28
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	+	0.75	1.99	45.30 %	nein	93
Hämoglobin- verlust (µg)		0.45 ¹⁾	1.96 ²⁾	65.40 %	nein	64.14
Blutverlust (µl)		1.05 ¹⁾	1.96 ²⁾	30.00 %	nein	57.58

Tabelle 3: Ergebnisse der Signifikanztests zwischen männlichem und weiblichem Normalkollektiv. Mit einem + sind diejenigen Parameter gekennzeichnet, bei denen die Berechnungen zur Prüfung der Signifikanz mit einem t - Test für unabhängige Stichproben durchgeführt wurden. Die nicht mit diesem Zeichen versehenen Parameter wurden mit dem WILCOXON - Test für unabhängige Stichproben kontrolliert. Angegeben sind der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert für t (t(Tab)), die Anzahl der Freiheitsgrade, sowie die Wahrscheinlichkeit, mit der man bei zukünftigen Stichproben mit einem gleichgroßen und größeren Unterschied zwischen beiden Kollektiven rechnen muß (Überschreitungswahrscheinlichkeit).

- 1) über die normierte GAUSS'sche Normalverteilung standardisierte Prüfgröße T im WILCOXON - Test.
 - 2) Kritischer Wert der über die normierte GAUSS'sche Normalverteilung standardisierten Prüfgröße im WILCOXON - Test.
- Bei signifikantem F - Test (d.h. Varianzinhomogenität) werden die Freiheitsgrade konservativ (nach SACHS: a.a.O., S. 212) abgeschätzt.

Statistisch wurden die solcherart zu 2 Kollektiven zusammengestellten Wertepaare mit Hilfe von Signifikanztesten für paarige Stichproben überprüft, und zwar mit dem t - Test für verbundene Stichproben für denjenigen Fall, daß die Häufigkeitsverteilung der Parameter einer Normalverteilung entsprach, oder mit dem WILCOXON - Test für paarige Stichproben, wenn die betreffenden Parameter nicht normalverteilt waren.

Ferner berechneten wir den Korrelationskoeffizienten r und die Gleichungen der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ bzw. $x = a_2 + b_2y$.

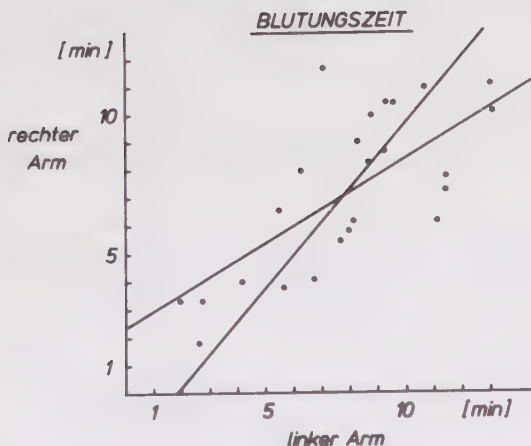


Fig. 23: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungszeit am rechten und linken Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$.

Die unten wiedergegebene Tabelle (Tabelle 4) gibt die Er-

gebnisse der Berechnungen wieder, wobei bemerkt werden sollte, daß nur der Parameter "Blutungszeit" mit dem

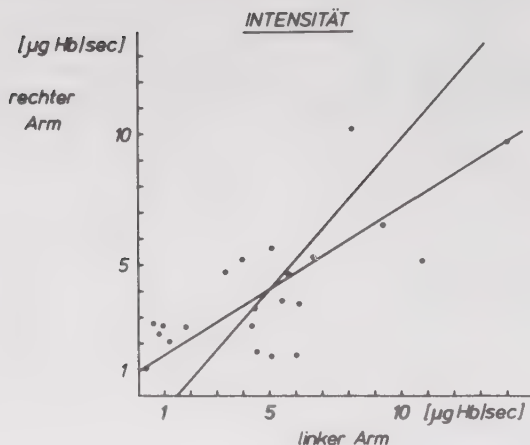


Fig. 24: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensität am rechten und linken Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$.

t - Test für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven überprüft wurde, während hingegen alle anderen mit dem WILCOXON - Test für paarige Stichproben untersucht wurden.

Legt man die für die einzelnen Prüfverfahren geltenden Entscheidungskriterien an, so zeigt sich, daß statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den am linken und den am rechten Arm erhobenen Meßergebnissen. Dies gilt für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten, also die Wahrschein-

lichkeiten dafür, daß eine gleichgroße oder größere Differenz zwischen beiden Kollektiven vorliegt, die die Zufälligkeit des beobachteten Unterschiedes wahrscheinlich macht, betragen für die einzelnen Parameter:

Blutungszeit:	10 %
Intensität:	10 %
Intensitätsspitzenwerte:	10 %
Blutungsintensität:	10 %
Hämoglobinverlust:	10 %
Blutverlust:	10 %.

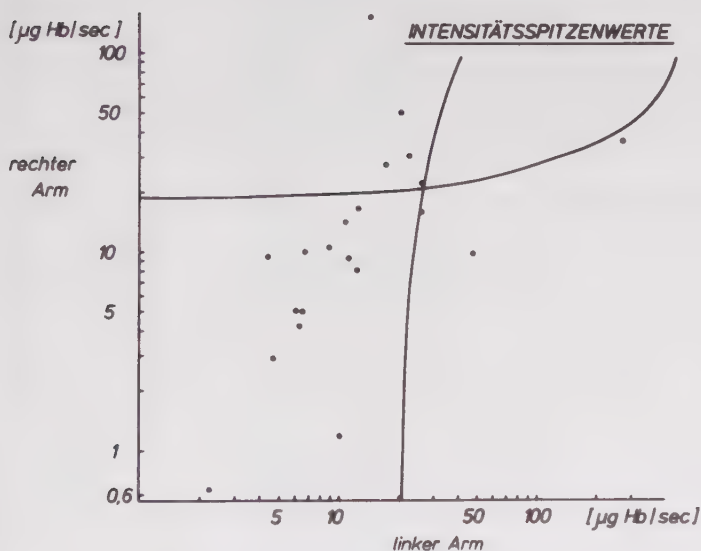


Fig. 25: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensitätsspitzenwerte am rechten und linken Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Eine Betrachtung der Korrelationskoeffizienten zeigt, daß der Zusammenhang zwischen den Werten des rechten und denen des linken Armes sehr groß ist. Lediglich der Parameter "Intensitätsspitzenwert" ist am geringsten korreliert.

	n	$\bar{x}_{re}$	$\bar{x}_{li}$	t	t(Tab.)	r	a_1	b_1	a_2	b_2
Blutungszeit (min)	24	7.96	7.18	1.72	2.07	0.73	1.85	0.67	2.22	0.80
Intensität (ug Hb/sec)	22	4.91	4.00	77	66	0.73	1.45	0.52	0.83	1.02
Intensitäts- spitzenwert (ug Hb/sec)	21	19.79	25.84	109	59	0.13	20.89	0.25	17.98	0.07
Blutungs- intensität (ul Blut/sec)	22	0.03373	0.02741	90	66	0.74	0.01021	0.51	0.0044	1.07
Hämoglobin- verlust (ug)	22	2.68	1.96	78	66	0.82	0.57	0.52	0.15	1.29
Blutverlust (ul)	22	18.67	13.45	78	66	0.83	3.93	0.51	0.51	1.35

Tabelle 4: Ergebnisse der Signifikanztests zwischen den Messergebnissen des rechten und des linken Armes (t - Test für paarige Stichproben nur für die Blutungszeit, ansonsten WILCOXON - Test für verbundene Stichproben).

Angegeben sind die Fallzahl (n), der Mittelwert für den rechten Arm ($\bar{x}_{re}$), derjenige für den linken Arm ($\bar{x}_{li}$), der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert (t(Tab.)), der Korrelationskoeffizient (r), die Regressionskoeffizienten der Regressionsgeraden (b_1 , b_2) sowie die Schnittpunkte der Geraden mit der y - Achse (a_1) und mit der x - Achse (a_2)

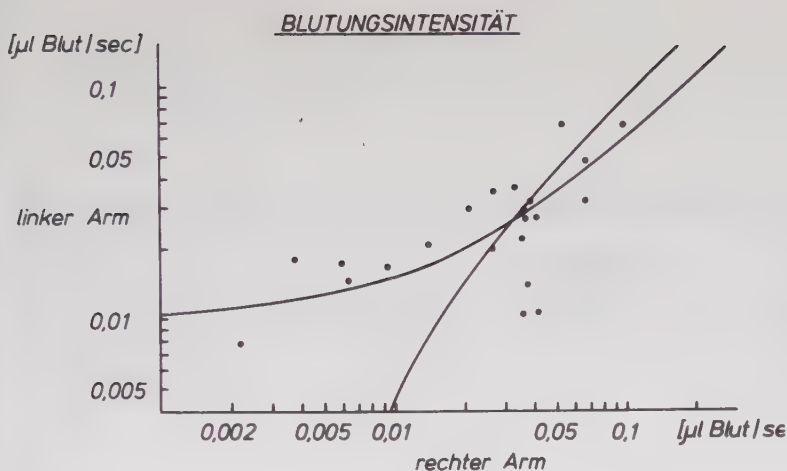


Fig. 26: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungsintensität am rechten und linken Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

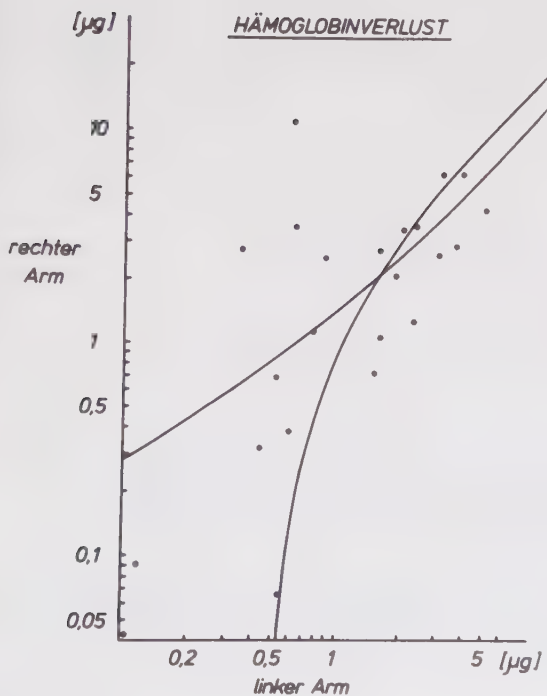


Fig. 27: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Hämoglobinverlustes am rechten und linken Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

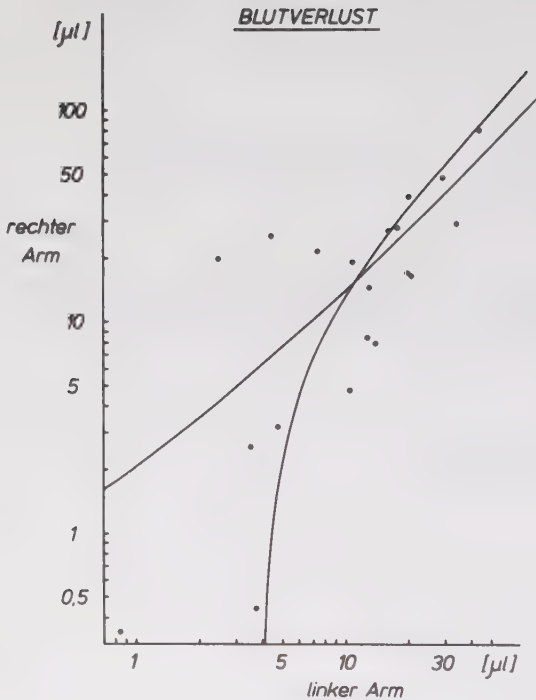


Fig. 28: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Blutverlustes am rechten und linken Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1 x$ und $x = a_2 + b_2 y$

Die graphische Verteilung der Variablen einschließlich der beiden berechneten Regressionsgeraden zeigen die unten stehenden Punktdiagramme (Fig. 23 - 28).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Tatsache, ob man die Hämorrhagometrie am rechten und am linken Arm

eines Probanden durchführt, keinen Einfluß auf die Größe der Parameter hat.

IV. Prüfung der Hämorrhagometrie am dominanten und am nicht-dominanten Arm:

Zur Klärung der Frage, ob die Bevorzugung eines Armes im täglichen Leben einen Einfluß auf die Hämorrhagometrie hat, wurde bei den einzelnen Versuchspersonen festgestellt, ob sie Rechts- oder Linkshänder waren. Es wäre eventuell zu

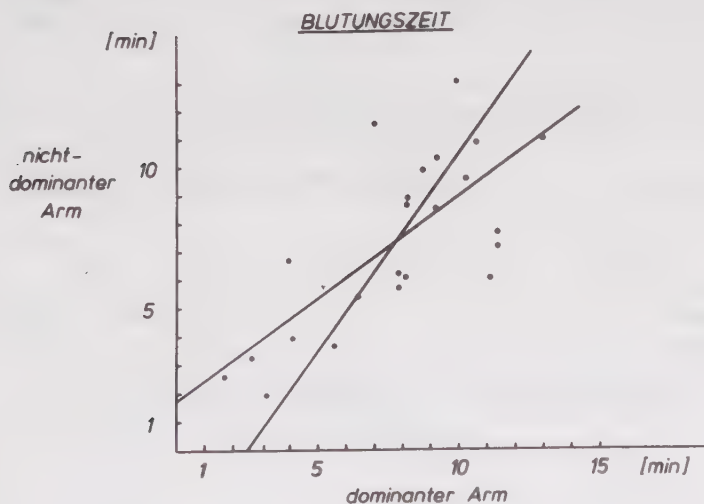


Fig. 29: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungszeit am dominanten und nichtdominanten Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

vermuten gewesen, daß die Ergebnisse der hämorrhagometrischen Untersuchungen durch die generelle Bevorzugung eines Armes durch den Probanden verändert oder beeinflusst worden wären.

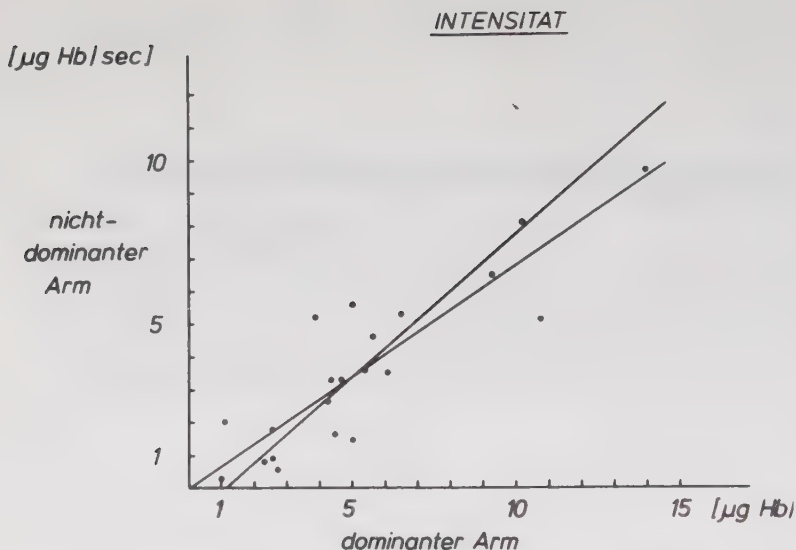


Fig. 30: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensität am dominanten und nichtdominanten Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

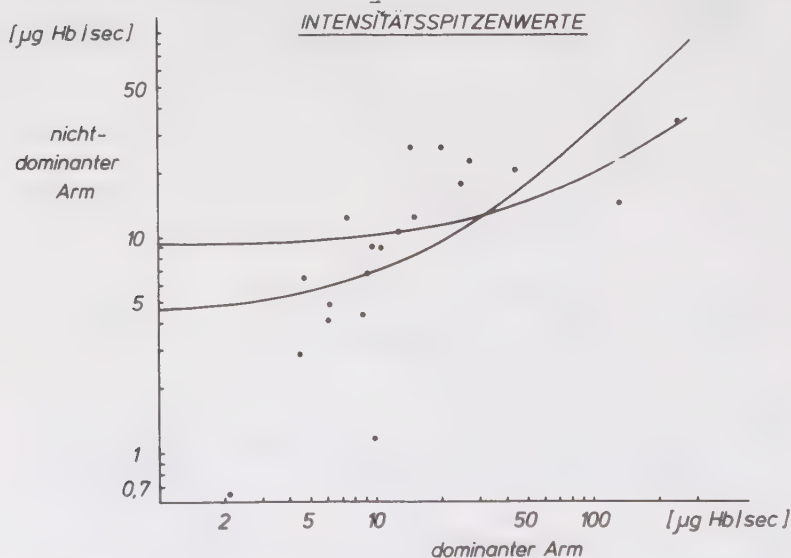


Fig. 31: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensitätsspitzenwerte am dominanten und nichtdominanten Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Der Zweck der folgenden Berechnungen war also, festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen denjenigen Messungen, die am dominanten Arm vorgenommen wurden, und denjenigen am nicht-dominanten Arm bestand.

Das Vorgehen zur Klärung dieser Frage war derart, daß die Meßergebnisse für den dominanten und den nichtdominanten Arm derselben Versuchsperson zu Wertepaaren zusammengefaßt wurden und mit diesen Werten in die Prüfstatistik eingegangen wurde.

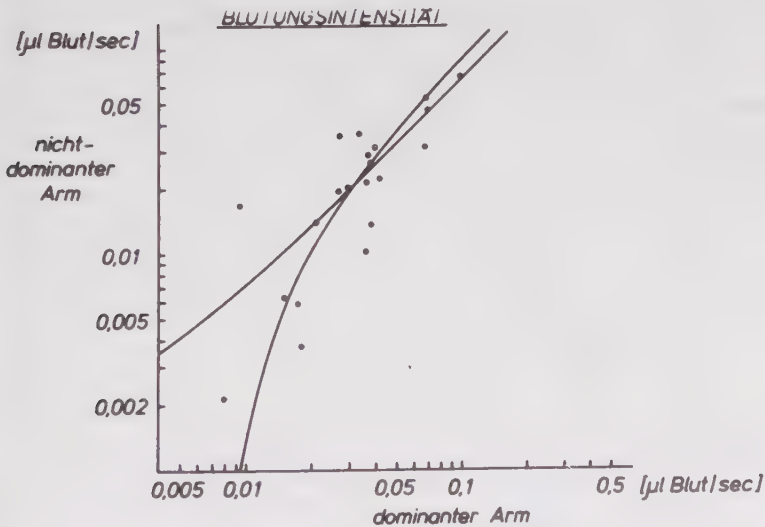


Fig. 32: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungsintensität am dominanten und nichtdominanten Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Wir wendeten den t - Test für verbundene Stichproben für normalverteilte Parameter an (ausschließlich die Blutungszeit) und den WILCOXON - Test für 2 Stichproben für nicht normalverteilte Parameter. Die Wertepaare wurden für den-

jenigen Fall, daß für denselben Arm bei derselben Versuchsperson zwei oder mehr Messungen vorlagen, so zusammengestellt, daß aus den Werten für einen Arm der arithmetische Mittelwert berechnet wurde. Zusammen mit dem Wert für den anderen Arm kam dann das Wertepaar zustande.

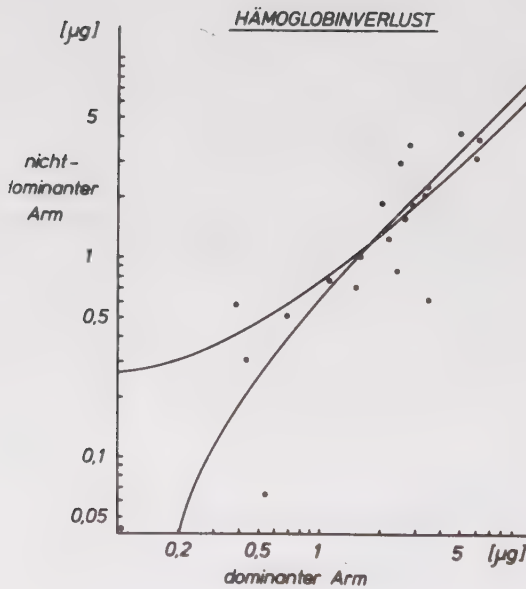


Fig. 33: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Hämoglobinverlustes am dominanten und nichtdominanten Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Es wurden desweiteren der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON und die Gleichungen der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ mit den Regressionskoeffizienten b_1 und b_2 sowie die Schnittpunkte der Geraden mit der y -Achse a_1 und

mit der x - Achse a_2 berechnet. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in der unten stehenden Tabelle (Tabelle 5) zusammengefaßt.

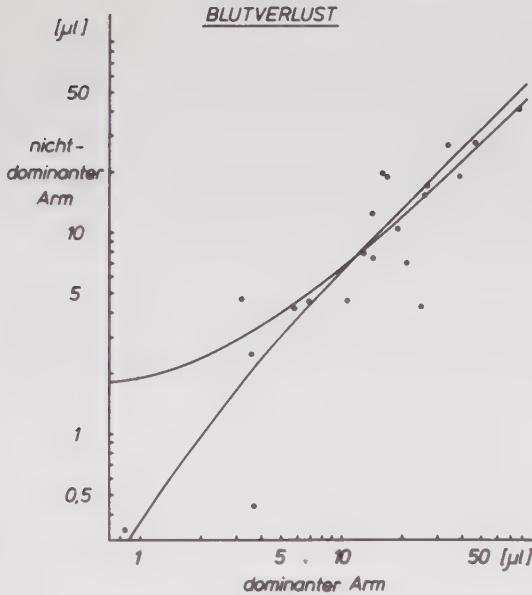


Fig. 34: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Blutverlustes am dominanten und nichtdominanten Arm mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Nach den Entscheidungskriterien für die Aussagen der einzelnen Prüfverfahren ergab sich in Bezug auf einen signifikanten, systematischen Unterschied zwischen den Werten des dominanten und des nichtdominanten Armes folgendes:

Blutungszeit (t - Test): statistisch nicht signifikanter Unterschied;

Intensität (WILCOXON - Test): statistisch signifikanter Unterschied;

Intensitätsspitzenwerte (WILCOXON - Test): statistisch signifikanter Unterschied;
Blutungsintensität (WILCOXON - Test): statistisch signifikanter Unterschied;
Hämoglobinverlust (WILCOXON - Test): statistisch signifikanter Unterschied;
Blutverlust (WILCOXON - Test): statistisch signifikanter Unterschied.

Mit anderen Worten: Lediglich bei der Blutungszeit spricht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nichts gegen die Annahme, die beiden Kollektive seien statistisch nicht signifikant voneinander verschieden. Bei allen anderen Parameter sind diejenigen Werte, die am dominanten Arm erhoben werden, signifikant größer als die am nicht dominanten Arm gemessenen Werte.

Die Entscheidungen in den Signifikanztesten fällten wir in jedem Fall mit der in der medizinischen Statistik üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten, also die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß bei folgenden Untersuchungen gleichgroße oder größere Differenzen zwischen beiden Kollektiven gefunden werden können, was insgesamt für die Zufälligkeit der beobachteten Differenz spricht, haben für die einzelnen Variablen die folgenden Größe:

Blutungszeit:	25 %
Intensität:	kleiner 1 %
Intensitätsspitzenwerte:	kleiner 5 %
Blutungsintensität:	kleiner 1 %
Hämoglobinverlust:	kleiner 1 %
Blutverlust:	kleiner 1 %.

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten zeigte sich, daß eine ziemlich starke Korrelation bestand zwischen den Werten, die am dominanten Arm erhoben wurden, und den am nicht dominanten Arm gemessenen. Gleichzeitig ergab sich, daß die Wahl des Untersuchungsarmes in Bezug auf Dominanz

	n	$\bar{x}_{do}$	$\bar{x}_{ndo}$	t	t("Tab.")	r	a ₁	b ₁	a ₂	b ₂
Blutungszeit (min)	23	7.87	7.36	1.06	2.07	0.72	1.710	0.72	2.57	0.72
Intensität (μ g Hb/sec)	21	5.36	3.62	12	59	0.88	0.008	0.67	1.16	1.16
Intensitäts- spitzenwerte (μ g Hb/sec)	20	33.03	12.33	44.50	52	0.62	9.090	0.09	-19.62	4.27
Blutungs- intensität (μ l Blut/sec)	21	0.03658	0.02497	16	59	0.87	0.00059	0.67	0.00836	1.13
Hämoglobin- verlust (μ g)	21	2.85	1.86	23	59	0.91	0.220	0.57	0.15	1.45
Blutverlust (μ l)	21	18.97	12.74	21	59	0.90	1.390	0.56	0.50	1.45

Tabelle 5: Ergebnisse der Signifikanztests zwischen den Messergebnissen am dominanten und am nicht-dominanten Arm (t - Test für korrelierte Stichproben nur bei der Blutungszeit, ansonsten der WILCOXON - Test für paarige Stichproben)
 Angegeben sind die Fallzahl (n), der Mittelwert für den dominanten Arm ($\bar{x}_{do}$), derjenige für den nichtdominanten Arm ($\bar{x}_{ndo}$), der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert (t("Tab.)), der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), die Regressionskoeffizienten (b₁, b₂) der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$, sowie die Schnittpunkte der Geraden mit der y - Achse (a₁) und mit der x - Achse (a₂).

sehr wohl einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Größe der Variablen nimmt.

Nur die Blutungszeit erweist sich von der Händigkeit des Probanden als nicht abhängig, was der t - Test deutlich zeigt. Der statistische Zusammenhang zwischen den beiden Wertekollektiven ist jedoch relativ eng, was der relativ hohe Korrelationskoeffizient r nach PEARSON zeigt.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit, mit der zwischen den beiden Kollektiven gleichgroße oder größere Differenzen gefunden werden, was dann für die Zufälligkeit der beobachteten Differenz spricht, beträgt je nach Parameter zwischen 25 und 1 %.

Eine graphische Darstellung der Verteilung der Wertepaare in Abhängigkeit von der Händigkeit der Probanden findet sich in den oben stehenden Punktdiagrammen (Fig. 29 - 34); in diese sind auch die beiden errechneten Regressionsgeraden eingezeichnet.

V. Prüfung der Häorrhagometrie in Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchern:

Um die möglichen Einflüsse verschiedener Untersucher auf die Ergebnisse der Häorrhagometrie zu beleuchten, wurden an 20 Probanden jeweils drei häorrhagometrische Untersuchungen durchgeführt. Die Versuchsbedingungen waren für einen Probanden stets die gleichen, jedoch wurde jede Untersuchung von einer anderen Untersuchungsperson durchgeführt. Die untersuchenden Personen unterschieden sich voneinander durch den Grad der Übung und Routine in der Durchführung der Methode.

Es wurde nun statistisch überprüft, ob sich die Werte, die ein vollkommen ungeübter Untersucher (Untersucher 3) und ein mäßig geübter Untersucher (Untersucher 2) erhob, systematisch von denjenigen unterschieden, die ein mit der Praxis der

Methode gut vertrauter Untersucher (Untersucher 1) maß.

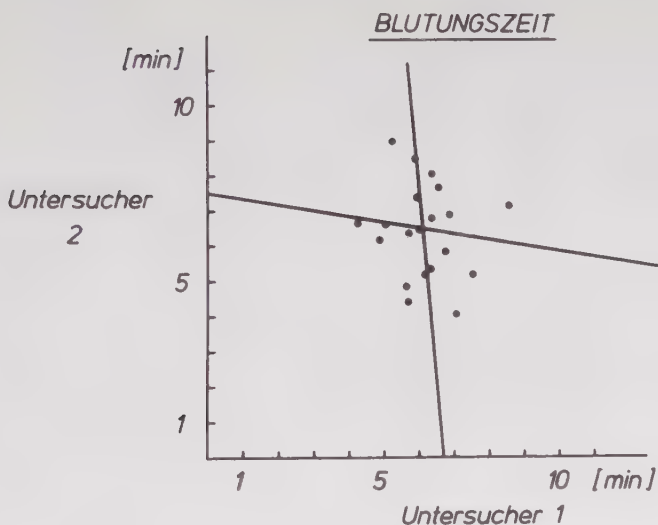


Fig. 35: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungszeit, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 2 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Statistisch wurde der t - Test für korrelierte Stichproben verwandt, wenn der zu prüfende Parameter normalverteilt war (was nur für die Blutungszeit zutraf). Für nichtnormalverteilte Variablen kam der WILCOXON - Test für abhängige Stichproben zur Anwendung.

Das Ergebnis dieser vergleichenden Untersuchung ist in den unten stehenden Tabellen (Tabelle 6 und 7) wiedergegeben. Es wurde neben der Signifikanzprüfung auch der PEARSON'sche Korrelationskoeffizient r sowie die Gleichungen der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ mit den beiden Regressionskoeffizienten b_1 und b_2 , sowie die Schnittpunkte

der Geraden mit der y - Achse (a_1) und mit der x - Achse (a_2) berechnet.

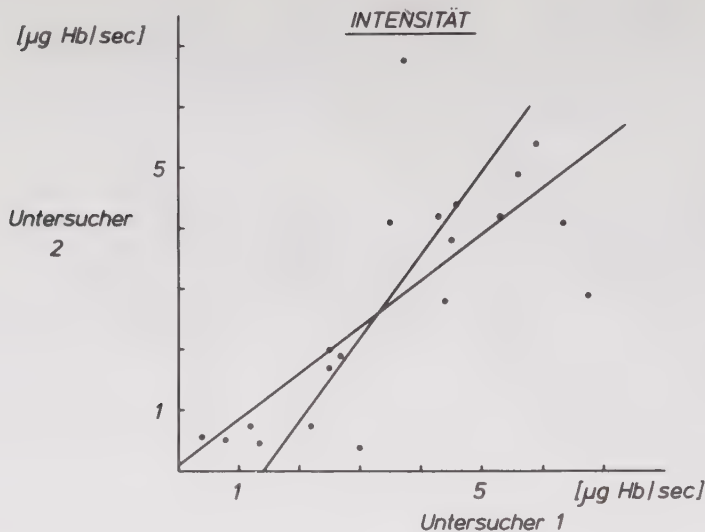


Fig. 36: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensität, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 2 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

Wertet man die Ergebnisse der oben stehenden Berechnungen nach den im Kapitel "Statistische Berechnungen" angedeuteten Entscheidungskriterien aus, so ergibt sich folgendes:

	Untersucher 1 - Untersucher 2		Untersucher 1 - Untersucher 3	
	Unterschied signifikant?	Wahrschein- lichkeit	Unterschied signifikant?	Wahrschein- lichkeit
Blutungszeit	nein ²	70 %	nein ²	40 %
Intensität	ja ¹	1 %	ja ¹	2 %
Intensitäts- spitzenwerte	ja ¹	1 %	ja ¹	1 %
Blutungs- intensität	ja ¹	1 %	ja ¹	2 %
Hämoglobin- verlust	nein ²	10 %	ja ¹	5 %
Blutverlust	nein ²	10 %	ja ¹	5 %

Anmerkungen zu den umseitigen Tabellenangaben:

- 1) Es zeigt sich, daß die Werte, die der wenig geübte und der vollkommen ungeübte Proband erheben, signifikant kleiner sind als diejenigen Werte, die ein gut mit der praktischen Durchführung der Methode vertrauter Proband mißt.
- 2) Der routinierte Untersucher erhebt im Durchschnitt kleinere Werte für die Blutungszeit als der wenig routinierte und der vollkommen ungeübte Proband. Allerdings ist diese Differenz zwischen den verschiedenen Wertekollektiven bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht signifikant.

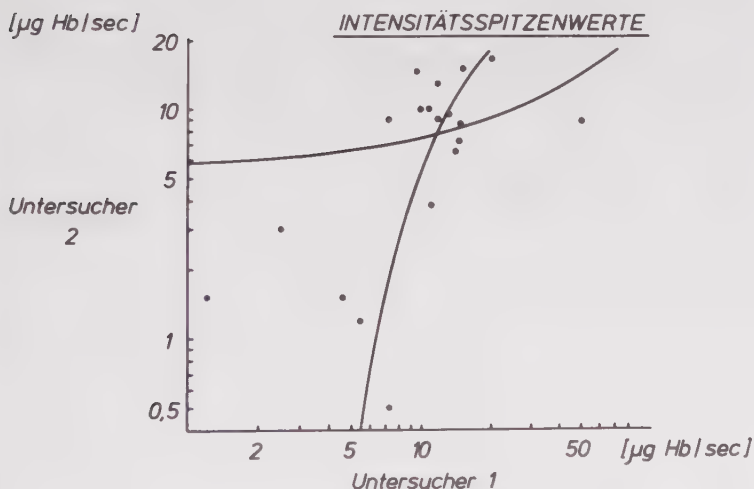


Fig. 37: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensitätsspitzenwerte, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 2 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

In der umseitig angegebenen Tabelle finden sich neben den Angaben, ob der Unterschied zwischen den beiden Wertekollektiven

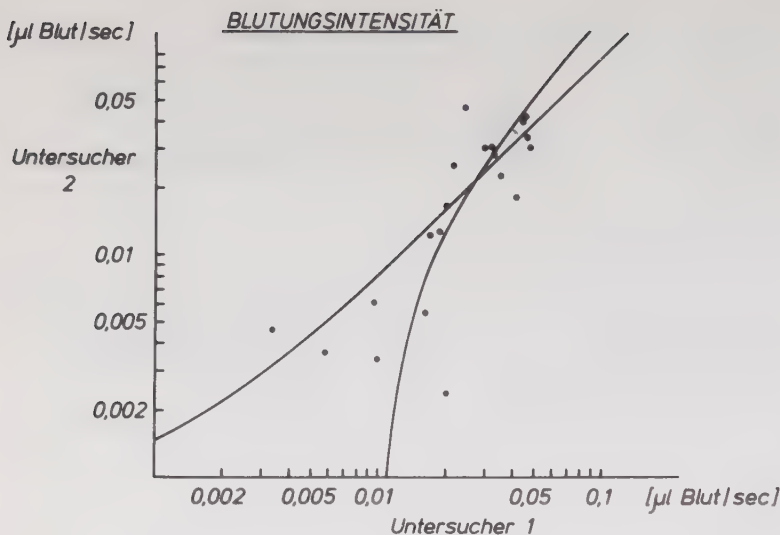


Fig. 38: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungsintensität, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 2 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

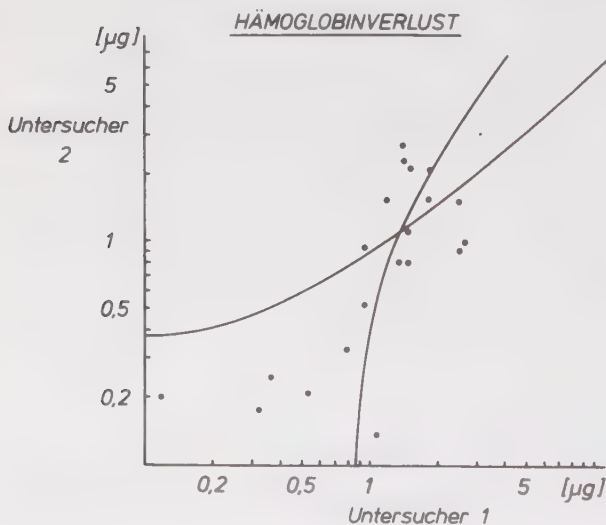


Fig. 39: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Hämoglobinverlustes, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 2 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

statistisch signifikant ist oder nicht, auch noch die Angabe der Überschreitungswahrscheinlichkeit in Prozent, also die Wahrscheinlichkeit, mit der bei zukünftigen Stichproben gleichgroße oder größere Differenzen zwischen beiden Kollektiven gefunden werden und die die Zufälligkeit der beobachteten Differenz wahrscheinlich macht.

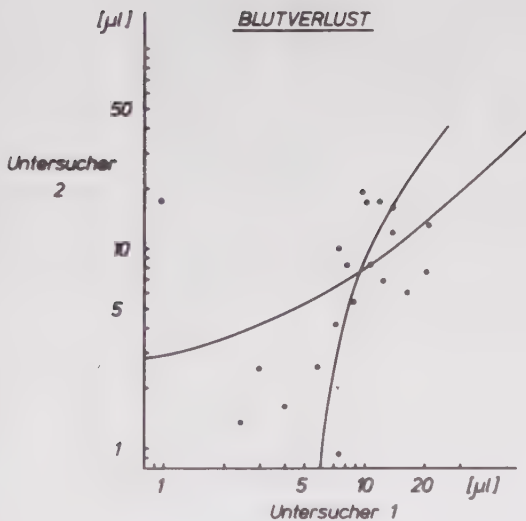


Fig. 40: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Blutverlustes, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 2 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$.

Die Entscheidung darüber, ob die beiden Kollektive systematisch voneinander abweichen, wurde mit einer in der medizinischen Statistik üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % getroffen.

Die Verteilung der einzelnen Wertepaare ist in den unten

	n	$\bar{x}_{y1}$	$\bar{x}_{y2}$	t	t (Tab.)	r	a ₁	b ₁	a ₂	b ₂
Blutungszeit (min)	20	6.20	6.47	0.71	2.09	-0.12	7.43	-0.16	6.72	-0.09
Intensität ($\mu\text{g Pb/sec}$)	20	3.47	2.22	29 ¹⁾	52	0.74	0.027	0.76	1.45	0.72
Intensitäts- spitzenwert ($\mu\text{g Pb/sec}$)	17	12.26	7.26	22 ¹⁾	25	0.33	5.6	0.18	5.97	0.80
Blutungs- intensität ($\mu\text{l Blut/sec}$)	20	0.02659	0.0257	27 ¹⁾	32	0.77	0.60076	0.75	0.01634	0.72
Hämoglobin- verlust (μg)	20	1.34	1.09	61 ¹⁾	52	0.52	0.330	0.56	0.32	0.48
Blutverlust (μl)	20	9.73	7.90	62 ¹⁾	52	0.54	2.27	0.57	5.70	0.51

Tabelle 6: Ergebnisse der Signifikanztests zwischen den Meßergebnissen von Untersucher 1 und Untersucher 2 (t - Test für paarige Stichproben nur bei der Blutungszeit, ansonsten WILCOXON - Test für paarige Stichproben).

Angegeben sind die Fallzahl (n), der Mittelwert derjenigen Werte, die von Untersucher 1 gemessen wurden ($\bar{x}_{y1}$), diejenigen von Untersucher 2 gemessenen ($\bar{x}_{y2}$), der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert für t (t (Tab.)), der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON (r), die Regressionskoeffizienten b₁ und b₂ der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$, sowie die Schnittpunkte dieser Geraden mit der y - Achse (a₁) und der y - Achse (a₂).

1) Rangsumme T des WILCOXON - Tests

	n	$\bar{x}_{U1}$	$\bar{x}_{U3}$	t	t(t _{tab.})	r	a ₁	b ₁	a ₂	b ₂
Blutungszeit (min)	20	6.20	6.31	0.31	2.09	0.015	6.18	0.021	6.14	0.01
Intensität (µg Hb/sec)	19	3.48	2.31	35.50 ¹⁾	46	0.39	1.18	0.32	2.37	0.48
Intensitäts- spitzenwert (µg Hb/sec)	18	12.26	7.01	26.50 ¹⁾	40	-0.07	7.42	-0.031	13.48	-0.16
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	19	0.02659	0.01687	35 ¹⁾	46	0.38	0.00975	0.27	0.01765	0.53
Hämoglobin- verlust (µg)	19	1.34	0.94	42.50 ¹⁾	46	0.27	0.57	0.26	1.08	0.28
Blutverlust (µl)	19	9.73	6.83	40 ¹⁾	46	0.28	4.22	0.25	7.61	0.31

Tabelle 7: Ergebnisse der Signifikanztests zwischen den Meßergebnissen von Untersucher 1 und Untersucher 3 (t - Test für korrelierende Stichproben nur bei der Blutungszeit, ansonsten WILCOXON - Test für paarige Stichproben).

Angabe sind die Fallzahl (n), der Mittelwert der Werte, gemessen von Untersucher 1 ($\bar{x}_{U1}$), die von Untersucher 3 gemessenen ($\bar{x}_{U3}$), der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert für t (t_{tab.}), der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON (r), die Regressionskoeffizienten b₁ und b₂ der Regressionsgeraden y = a₁ + b₁x und x = a₂ + b₂y, sowie die Schnittpunkte dieser Geraden mit der y - Achse (a₁) und mit der x - Achse (a₂).

1) Rangsumme T des WILCOXON - Tests

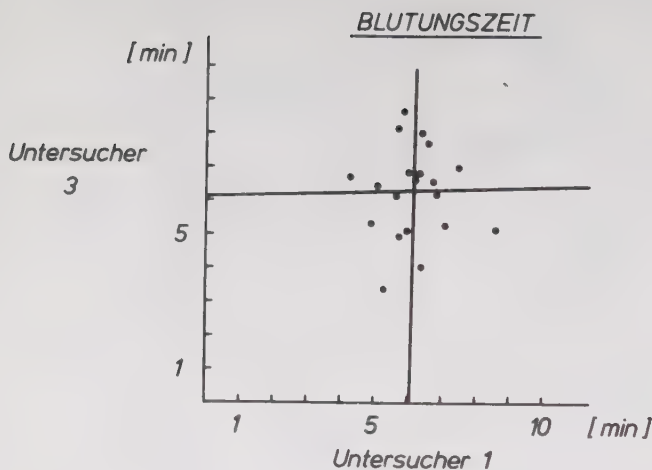


Fig. 41: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungszeit, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 3 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

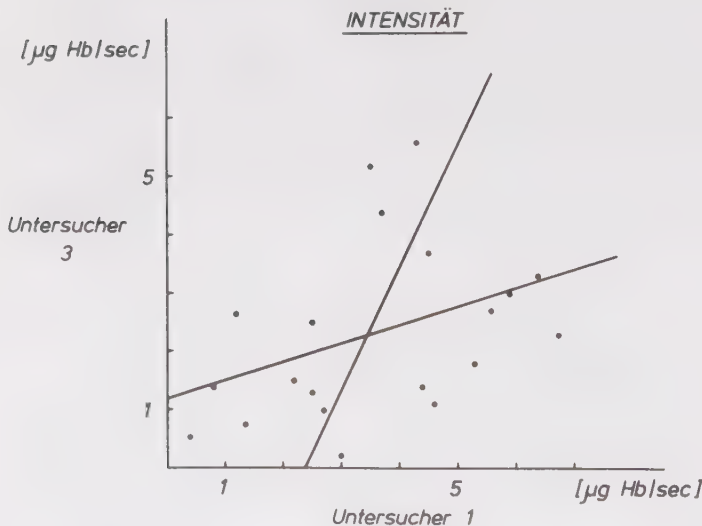


Fig. 42: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensität, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 3 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

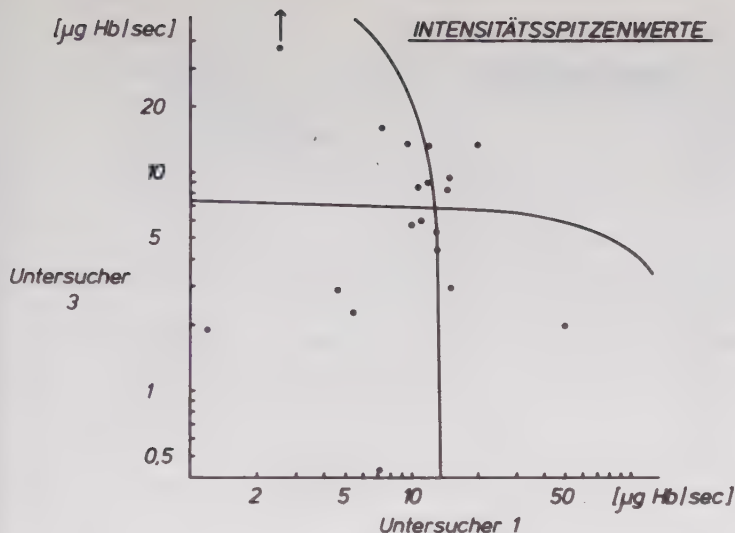


Fig. 43: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensitätsspitzenwerte, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 3 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

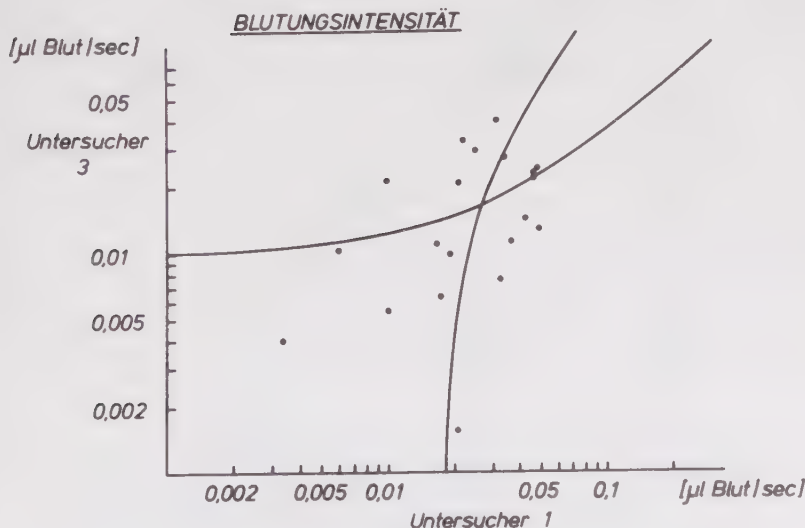


Fig. 44: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungsintensitäten, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 3 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

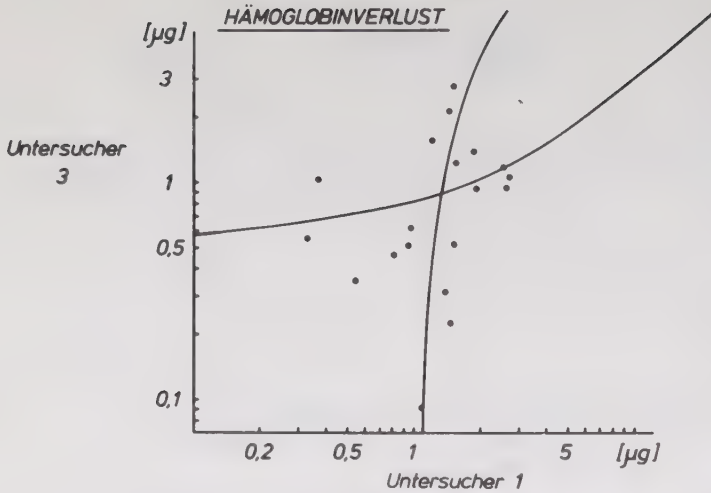


Fig. 45: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Hämoglobinverlustes, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 3 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

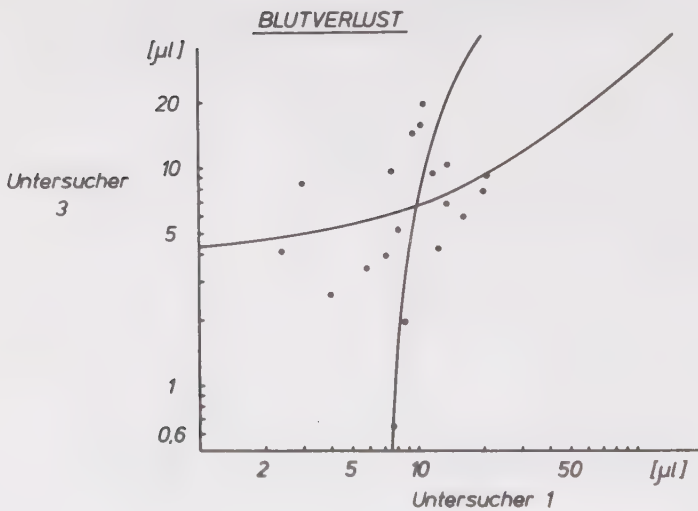


Fig. 46: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Blutverlustes, gemessen von Untersucher 1 und Untersucher 3 mit den Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$

stehenden Punktdiagrammen (Fig. 35 - 46) graphisch zu sehen. In diese Diagramme sind ebenfalls die beiden berechneten Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1 x$ und $x = a_2 + b_2 y$ eingezeichnet.

VI. Prüfung der Doppelwerte:

Bei einem Kollektiv von 57 bzw. 22 bzw. 20 Probanden, je nach dem zu überprüfenden Parameter, führten wir eine Untersuchung durch, um die Qualität und die Reproduzierbarkeit der Methodik zu überprüfen.

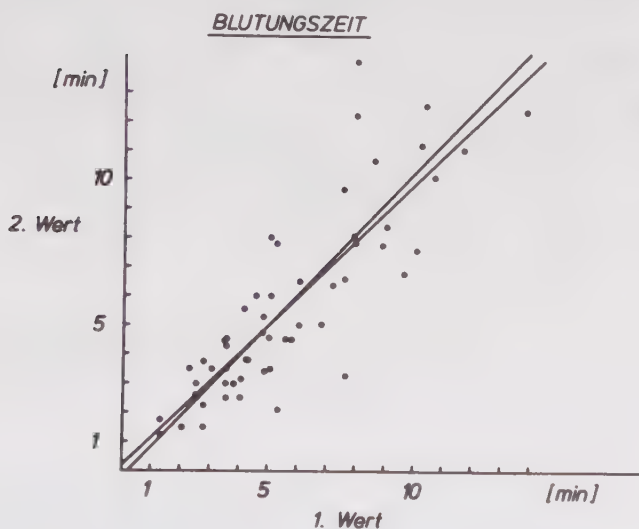


Fig. 47: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungszeit; auf der Abszisse wurde der 1. gemessene Wert eingezeichnet, auf der Ordinate der 2.. Ferner sind die Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1 x$ und $x = a_2 + b_2 y$ wiedergegeben.

Die beiden Werte, die in die Berechnungen eingingen,

wurden nach den Kriterien erhoben, die im methodischen Teil der Arbeit beschrieben wurden, also: beide Untersuchungen durften sich nicht gegenseitig beeinflussen, was dadurch bewirkt wurde, daß der zeitliche Abstand zwischen zwei Untersuchungen mindestens 5 Minuten betragen mußte, und daß zwischen diesen beiden Messungen der Druck aus der Blutdruckmanschette um den Oberarm abgelassen werden mußte. Ansonsten mußten beide Untersuchungen unter denselben Versuchsbedingungen stattfinden, also derselbe Arm, dieselbe Wasser- und Raumtemperatur, derselbe Untersucher, dieselbe Stichtiefe etc..

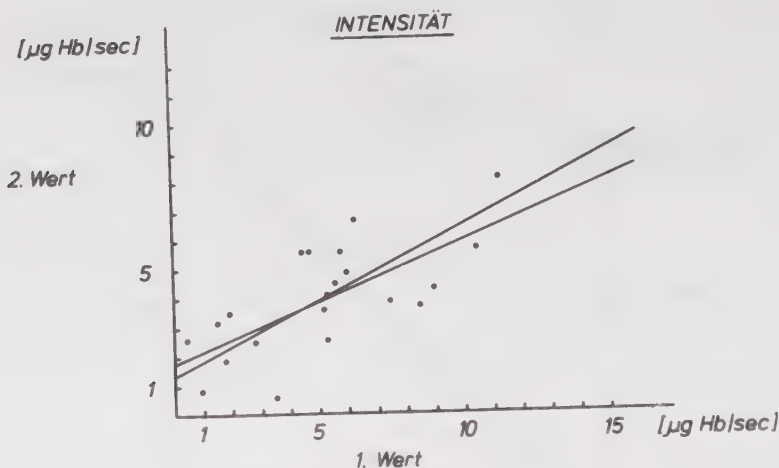


Fig. 48: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensität; auf der Abszisse wurde der 1. gemessene Wert eingezeichnet, auf der Ordinate der 2.. Ferner sind die Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1 x$ und $x = a_2 + b_2 y$ wiedergegeben.

Den Berechnungen wurde der t - Test für korrelierende Stichproben zugrundegelegt für denjenigen Fall, daß der betreffende Parameter normalverteilt war, was nur für die Blutungszeit zutraf; ansonsten kam der WILCOXON - Test für paarige Stichproben zur Anwendung.

Gleichzeitig wurde der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON und die Gleichungen der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ mit den Regressionskoeffizienten b_1 und b_2 , sowie die Schnittpunkte der Geraden mit der y - Achse (a_1) und mit der x - Achse (a_2) berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen finden sich in der unten angegebenen Tabelle (Tabelle 8).

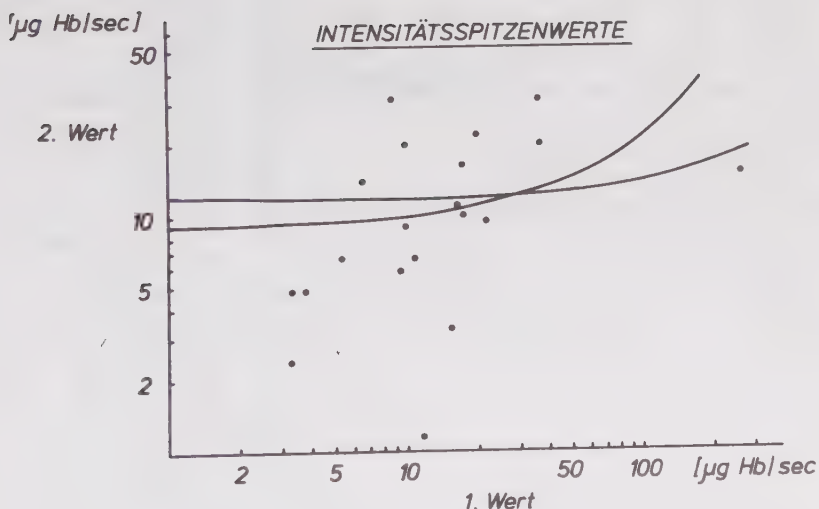


Fig. 49: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Intensitätsspitzenwerte; auf der Abszisse wurde der 1. gemessene Wert eingezeichnet, auf der Ordinate der 2.. Ferner sind die Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ wiedergegeben.

Wenn man die Ergebnisse der Auswertung dieser Tests bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % betrachtet und die für die einzelnen Prüfverfahren geltenden Entscheidungskriterien anlegt, so zeigt sich, daß beide Werte-

	n	$\bar{x}_x$	$\bar{x}_y$	t	t(Tab.)	r	a ₁	b ₁	a ₂	b ₂
Blutungszeit (min)	57	5.54	5.54	0.06	2.00	0.96	0.14	0.97	0.28	0.95
Intensität (µg Hb/sec)	22	4.98	3.91	69 ¹⁾	66	0.93	1.80	0.42	-3.07	2.06
Intensitäts- spitzenwerte (µg Hb/sec)	20	26.02	12.16	67 ¹⁾	52	0.43	11.51	0.025	-63.96	7.40
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	22	0.03357	0.02693	71 ¹⁾	66	0.94	0.0108	0.48	-0.01598	1.84
Hämoglobin- verlust (µg)	22	2.51	2.08	88 ¹⁾	66	0.88	0.38	0.67	0.10	1.16
Blutverlust (µl)	22	17.38	14.56	89 ¹⁾	66	0.88	2.48	0.69	1.07	1.12

Tabelle 8: Ergebnisse der Signifikanztests zwischen den Meßergebnissen der Doppelwertbestimmungen (t - Test für korrelierte Stichproben nur bei der Blutungszeit, ansonsten der WILCOXON - Test für paarige Stichproben).

Angegeben sind die Fallzahl (n), der Mittelwert derjenigen Werte, die als erste bestimmt wurden ($\bar{x}_x$), derjenigen, die als zweite gemessen wurden ($\bar{x}_y$), der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert für t (t(Tab.)), der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), die Regressionskoeffizienten b₁ und b₂ der Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ sowie die Schnittpunkte dieser Geraden mit der y - Achse (a₁) und mit der x - Achse (a₂).

1) Rangsumme T des WILCOXON - Tests

kollektive statistisch nicht signifikant voneinander verschieden sind. Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten, also die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß in zukünftigen Stichproben noch größere oder gleichgroße Differenzen zwischen beiden Kollektiven gefunden werden, was für die Zufälligkeit der beobachteten Differenz spricht, lassen sich in Prozent beziffern:

Blutungszeit:	98 %
Intensität:	10 %
Intensitätsspitzenwert:	10 %
Blutungsintensität:	10 %
Hämoglobinverlust:	10 %
Blutverlust:	10 %.

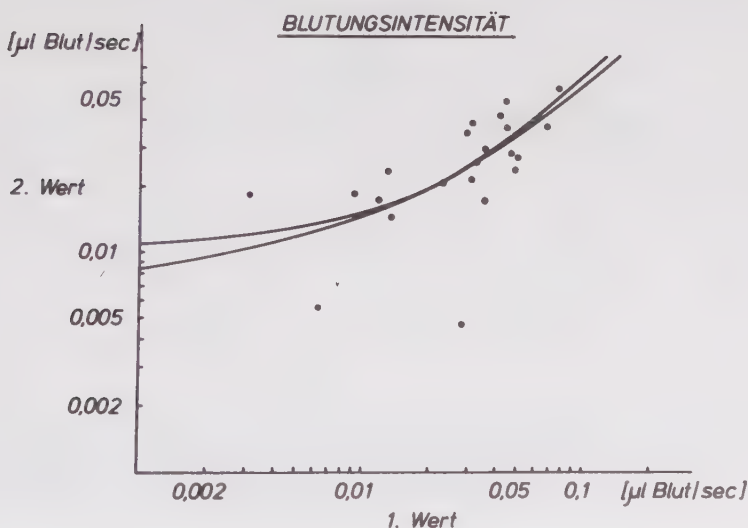


Fig. 50: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Blutungsintensität; auf der Abszisse wurde der 1. gemessene Wert eingezeichnet, auf der Ordinate der 2.. Ferner sind die Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ wiedergegeben.

Um die Ergebnisse besser beurteilen zu können, sind

neben den Überschreitungswahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer statistisch signifikanten Differenz der Doppelwerte auch noch die Korrelationskoeffizienten r angegeben.

Im Idealfall hätten alle diese Korrelationskoeffizienten gleich 1 sein müssen, d.h. graphisch gesehen müßten die Werte der Doppelwertbestimmungen eine Gerade bilden.

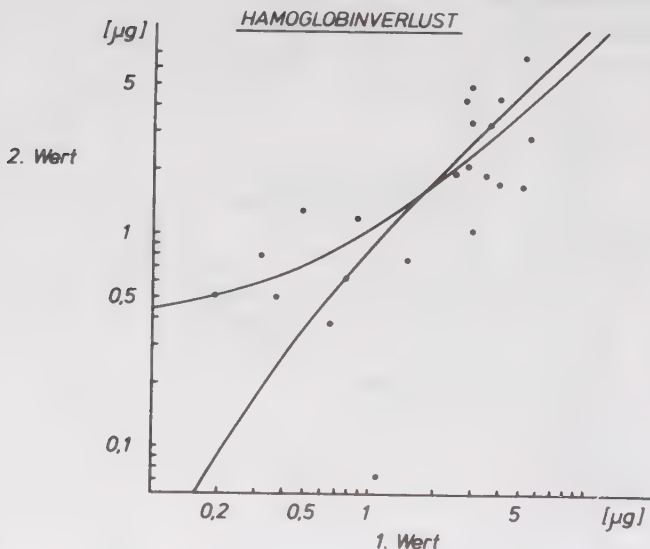


Fig. 51: Punktdiagramm der Meßergebnisse der Hämoglobinverluste; auf der Abszisse wurde der 1. gemessene Wert eingezeichnet, auf der Ordinate der 2.. Ferner wurden die Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1x$ und $x = a_2 + b_2y$ wiedergegeben.

Es zeigt sich nun, daß die Doppelwerte mit einem r von 0.96 bis 0.88 tatsächlich sehr gut miteinander korreliert sind bzw. der theoretischen Idealgeraden sehr nahe kommen. Allein die Intensitätsspitzenwerte fallen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.43$ nach unten aus dem Rahmen.

Die Ergebnisse dieser Tests, die die Reproduzierbarkeit der Methode überprüfen sollten, besagen also, daß die Hämmorrhagometrie eine genügend verlässliche Methode zu sein scheint, um den Gerinnungsstatus in vivo zu überprüfen.

Dies ergibt sich zum einen daraus, daß sich im t - Test

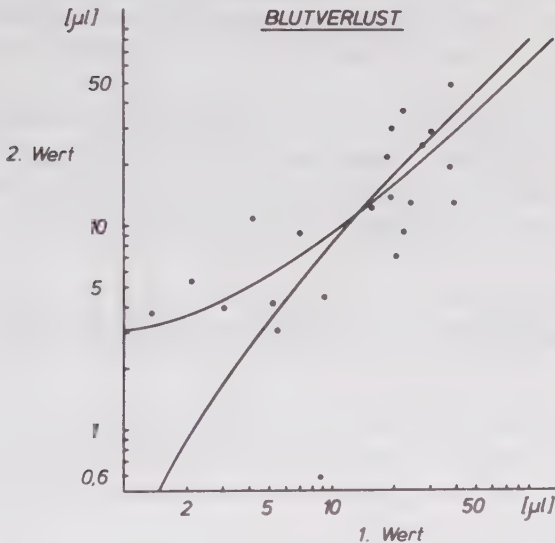


Fig. 52: Punktdiagramm der Meßergebnisse des Blutverlustes; auf der Abszisse wurde der 1. gemessene Wert eingezeichnet, auf der Ordinate der 2.. Ferner wurden die Regressionsgeraden $y = a_1 + b_1 x$ und $x = a_2 + b_2 y$ wiedergegeben.

und im WILCOXON - Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen zwei Wertekollektiven einer Doppelwertbestimmung besteht. Desweiteren ergibt es sich aus der zumindestens für die Blutungszeit sehr hohen Überschreitungswahrscheinlichkeit der Berechnungen.

Zum anderen zeigt sich die Güte der Methode in den relativ

hohen Korrelationskoeffizienten, die, wie oben erwähnt, den engen statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Wertekollektiven der Doppelwertbestimmung belegt. Für die Qualität der Methode sprechen auch die Angaben über die Steigungen der Regressionsgeraden b_1 und b_2 , die, mit Ausnahme der Intensitätsspitzenwerte, einen linearen Zusammenhang beider Werte beweisen, wobei sich die Geraden der Idealgeraden $y = a + x$ nähern. Hierzu ist noch zu bemerken, daß sich beide Regressionsgeraden bei den berechneten geringen Abweichungen der Steigungen nahezu miteinander decken, ein weiteres Zeichen für die Güte der Methode.

Einen graphischen Eindruck von der Verteilung der Wertepaare vermitteln die verschiedenen Punktdiagramme mit den Ergebnissen der Doppelwertbestimmungen (Fig. 47 - 52), in die auch die beiden Regressionsgeraden eingetragen sind.

VII. Prüfung des prozentualen Unterschiedes zwischen den Doppelwerten:

Um die Überprüfung der Güte der Methode noch besser beschreiben zu können, wurde neben der Kontrolle der Doppelwerte mittels der Signifikanztests noch ein weiteres Verfahren angewandt:

Es wurde bei den Wertepaaren der Doppelwertbestimmung jeweils ausgezählt, wie oft der kleinere dieser beiden Werte um mehr als 50 bzw. mehr als 20 % vom größeren Wert abwich. Die Anzahl dieser Werte wurde zum einen in absoluten und zum anderen in relativen Zahlen angegeben (Tabelle 9).

Die angegebenen Zahlen können neben den Korrelationskoeffizienten und den Ergebnissen der Signifikanztests dazu dienen, die Reproduzierbarkeit und die Güte der Meßtechnik der Hämmorrhagometrie besser zu beschreiben.

	n	Differenz größer 50. %		Differenz größer 20 %	
		abs.	rel.	abs.	rel.
Blutungszeit	57	2	3.51 %	24	42.10 %
Intensität	22	6	27.27 %	13	59.09 %
Intensitäts- spitzenwert	21	6	28.57 %	15	71.43 %
Blutungs- intensität	22	4	18.18 %	13	59.09 %
Hämoglobin- verlust	22	8	36.36 %	19	86.36 %
Blutverlust	22	8	36.36 %	19	86.36 %

Tabelle 9: Angabe der Häufigkeit der prozentualen Unterschiede zwischen den Doppelwertbestimmungen; angegeben sind die Fallzahl (n), sowie die absoluten und die relativen Zahlen derjenigen der kleineren Doppelwerte, die um mehr als 50 bzw. 20 % vom größeren Wert abweichen.

VIII. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter vom Lebensalter der Probanden:

Zur Klärung der Frage, ob das Lebensalter der Probanden einen Einfluß auf die Größe der hämorrhagometrischen Parameter hat, wurden verschiedene Berechnungen durchgeführt, deren Ausführung auf der EDV - Anlage des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf erfolgte.

Es wurden die Gleichungen der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der Schnittpunkt der Geraden mit der y - Achse (a) sowie der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON, der Regressionskoeffizient b, der Determinationskoeffizient r^2 , die Signifikanz der Berechnung des Korrelationskoeffizienten sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit des Schätzwertes bestimmt.

Einen Überblick über die Ergebnisse der Berechnungen gibt die unten wiedergegebene Tabelle (Tabelle 10).

Einen graphischen Eindruck von der fraglichen Abhängigkeit von Alter und Parametern geben die im Anhang der Arbeit

	n ¹⁾	r	r ²	a	b	Überschreitungs- wahrschein- lichkeit (p)
Blutungszeit (min)	154	-0,421	0,178	27,65	-1,0800	6,86
Intensität (µg Hb/sec)	125	-0,133	0,0177	21,18	-0,4600	8,14
Intensitäts- spitzenwert (µg Hb/sec)	122	-0,056	0,0030	19,70	-0,0170	8,26
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	123	-0,175	0,031	0,02159	-0,0820	8,00
Hämoglobin- verlust (µg)	125	-0,270	0,073	21,88	-0,0010	7,90
Blutverlust (µl)	123	-0,300	0,090	21,95	-0,0002	7,75

Tabelle 10: Übersicht über die Ergebnisse der Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen dem Lebensalter der Probanden und den hämorrhagometrischen Parametern. Angegeben sind die Fallzahl (n), der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Determinationskoeffizient (r²), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse (a), der Regressionskoeffizient (b), sowie die Überschreitungs-
wahrscheinlichkeit (p) des Schätzwertes des Korrelationskoeffizienten.

1) Die im Vergleich zu dieser Untersuchung kleineren Fallzahlen in den vorausgegangenen Untersuchungen ergeben sich daraus, daß nur bei wenigen Probanden aus diesem großen Gesamtkollektiv Doppelwertbestimmungen durchgeführt worden waren, um die verschiedenen statistischen Berechnungen durchführen zu können.

wiedergegebenen Punktdiagramme (Anhangs-Fig. 12 - 17).

Die Berechnungen ergaben, daß zwischen den Parametern der Hämorrhagometrie und dem Lebensalter der Probanden kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. In dem von uns überprüften Lebenszeitraum der Versuchspersonen waren alle Parameter vom Alter unabhängig, was in den Zahlenangaben der Korrelationskoeffizienten und in den Steigungen der Regressionsgeraden ($\text{Alter} = a + b \times \text{Parameter}$) zum Ausdruck kommt. Es muß allerdings gesagt werden, daß in dem Lebenszeitraum, in welchem eine solche Abhängigkeit nachgewiesenermaßen existiert, nämlich im Zeitraum direkt nach der Geburt, von uns nur so wenige Messungen vorgenommen werden konnten, daß ihre statistische Auswertung nicht möglich war.

IX. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter von der Körpergröße der Probanden:

Ebenso wie die Berechnungen bezüglich der Abhängigkeit der Parameter vom Lebensalter der Probanden und denjenigen bezüglich dieser Abhängigkeit von dem Körpergewicht und dem mittleren Blutdruck wurden die folgenden Berechnungen im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf durchgeführt.

Es wurde der Korrelationskoeffizient nach PEARSON r , der Determinationskoeffizient r^2 , die Signifikanz der Berechnung des Korrelationskoeffizienten, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Berechnung von r , sowie die Steigung (b) und der Schnittpunkt (a) der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse berechnet.

Die Ergebnisse sind in der unten wiedergegebenen Tabelle (Tabelle 11) wiedergegeben.

Die graphische Darstellung der einzelnen hämorrhagometrischen Parameter in Abhängigkeit von der Körpergröße der Probanden findet sich in den Punktdiagrammen im Anhang der Arbeit (Anhangs-Fig. 18 - 23), in die auch die berechneten

	n	r	r ²	a	b	p
Blutungszeit (min)	121	-0,174	0,0300	178,85	-1,0860	13,64
Intensität (µg Hb/sec)	106	-0,108	0,0120	173,78	-0,6590	14,37
Intensitäts- spitzenwert (µg Hb/sec)	103	-0,0027	0,0007	171,75	-0,0130	14,66
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	104	-0,218	0,0480	176,45	-0,1760	13,47
Hämoglobin- verlust (µg)	106	-0,209	0,0440	174,85	-0,0020	14,13
Blutverlust (µl)	104	-0,316	0,1000	176,92	-0,0004	13,10

Tabelle 11: Übersicht über die Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen der Körpergröße der Probanden und den hämorrhagometrischen Parametern.
 Angegeben sind die Fallzahl (n), der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Determinationskoeffizient (r²), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse (a), der Regressionskoeffizient (b), sowie die Überschreitungswahrscheinlichkeit (p).

Die im Vergleich zu den in den folgenden Untersuchungen kleineren Fallzahlen in den vorliegenden Untersuchungen ergab sich daraus, daß nur bei wenigen Probanden aus diesem großen Gesamtkollektiv Doppelbestimmungen durchgeführt worden waren, um die verschiedenen statistischen Berechnungen durchführen zu können.

Regressionsgeraden ($\text{Körpergröße} = a + b \times \text{Parameter}$) eingetragen sind.

Die Ergebnisse der Berechnungen zeigen, daß zwischen der Körpergröße der Probanden und den einzelnen hämorrhagometrischen Parametern kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Dies ergibt sich zum einen aus den Korrelationskoeffizienten, die mit Werten zwischen -0.027 und -0.316 eine recht geringe Korrelation zwischen den beiden Parametergruppen angeben, und zum anderen aus Regressionskoeffizienten, die die Steigung der Regressionsgeraden beschreiben. Die sehr geringen Steigungen dieser Geraden, die sich aus den Berechnungen der Regressionskoeffizienten ergeben, beweisen ebenfalls, daß von einem statistischen Zusammenhang von Körpergröße und Häorrhagometrie - Parametern nicht die Rede sein kann.

X. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter vom Körpergewicht der Probanden:

Die Berechnungen, die der Klärung der Frage dienen, ob ein statistischer Zusammenhang besteht zwischen dem Körpergewicht und der Größe der hämorrhagometrischen Parameter, sind in der unten stehenden Tabelle (Tabelle 12) zusammengefaßt.

Es wurde der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON, der Determinationskoeffizient r^2 , die Steigung der Regressionsgeraden, der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse, die Signifikanz der Berechnung des Korrelationskoeffizienten, sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit des Schätzwertes des Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Eine graphische Darstellung der einzelnen Parameter in ihrer Abhängigkeit vom Körpergewicht der Probanden findet sich in den Punktdiagrammen, die im Anhang der Arbeit abgebildet sind (Anhangs - Fig. 24 - 29). In diese Abbildungen wurden auch die berechneten Regressionsgeraden ($\text{Körpergewicht} = a + b \times \text{Parameter}$) eingezeichnet.

	n	r	r ²	a	b	p
Blutungszeit (min)	135	-0,383	0,147	73,56	-2,5	18,24
Intensität (µg Hb/sec)	120	-0,063	0,004	57,42	-0,55	20,55
Intensitäts- spitzenwert (µg Hb/sec)	117	0,004	0,00002	55,47	0,0032	20,86
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	118	-0,133	0,018	0,05975	-0,16	20,40
Hämoglobin- verlust (µg)	120	-0,243	0,059	60,62	-0,0033	19,97
Blutverlust (µl)	118	-0,295	0,087	61,71	-0,00052	19,67

Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen dem Körpergewicht der Probanden und den hämorrhagometrischen Parametern. Angegeben sind die Fallzahl (n), der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Determinationskoeffizient (r²), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden y = a + bx mit der y - Achse (a), der Regressionskoeffizient (b), sowie die Überschreitungs-wahrscheinlichkeit (p).

Anmerkung zur Fallzahl siehe Tabelle 11.

Eine Betrachtung der Regressionskoeffizienten, d.h. der Steigungen der Regressionsgeraden, und der Korrelationskoeffizienten zeigt, daß zwischen dem Körpergewicht der Versuchspersonen und den verschiedenen hämorrhagometrischen Parametern kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Diese Unabhängigkeit läßt sich bereits aus den Ergebnissen der vorstehenden Untersuchungen bezüglich des Alters und der Körpergröße der Probanden vermuten, da das Körpergewicht ja in gewissen Grenzen eine Funktion von Alter und Größe ist.

XI. Prüfung der Abhängigkeit der Parameter vom mittleren Blutdruck der Probanden:

Mit der folgenden Untersuchung sollte geprüft werden, ob ein statistischer Zusammenhang besteht zwischen dem mittleren Blutdruck $RR_{\bar{x}}$, der nach der Formel

$$((RR_{\text{syst.}} - RR_{\text{diast.}}) : 2) + RR_{\text{diast.}} = RR_{\bar{x}}$$

berechnet wurde, und den

einzelnen Parametern der hämorrhagometrischen Untersuchung.

In der unten stehenden Tabelle (Tabelle 13) sind die Ergebnisse der Berechnungen aufgeführt. Es finden sich die Korrelationskoeffizienten nach PEARSON, die Determinationskoeffizienten, die Irrtumswahrscheinlichkeiten des Schätzwertes des Korrelationskoeffizienten, die Signifikanzen der Berechnungen der Korrelationskoeffizienten, sowie die Regressionskoeffizienten und die Schnittpunkte der Regressionsgeraden mit der y - Achse.

Eine graphische Darstellung der einzelnen Parameter in ihrem fraglichen Zusammenhang mit dem mittleren Blutdruck der Probanden sind in den im Anhang der Arbeit befindlichen Punktdiagrammen wiedergegeben (Anhangs - Fig. 30 - 35). In diese Abbildungen sind ebenfalls die ermittelten Regressionsgeraden eingezeichnet.

Die Ergebnisse der Untersuchung rechtfertigen die Entscheidung, daß der Blutdruck des Probanden auf die Größe der an ihm erhobenen hämorrhagometrischen Parameter keinen Einfluß hat;

	n	r	r ²	a	b	p
Blutungszeit (min)	114	-0,229	0,052	106,57	-1,03	9,84
Intensität (µg Hb/sec)	114	-0,174	0,03	102,42	-0,76	9,95
Intensitäts- spitzenwert (µg Hb/sec)	111	0,1281	0,016	98,96	0,045	10,09
Blutungs- intensität (µl Blut/sec)	112	-0,186	0,035	102,64	-0,111	9,88
Hämoglobin- verlust (µg)	114	-0,252	0,063	102,74	-0,002	9,78
Blutverlust (µl)	112	-0,253	0,064	102,83	-0,00027	9,72

Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen dem mittleren Blutdruck der Probanden und den hämorrhagometrischen Parametern.

Angegeben sind die Fallzahl (n), der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Determinationskoeffizient (r²), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse (a), der Regressionskoeffizient (b), sowie die Überschreitungswahrscheinlichkeit (p).

Anmerkung zur Fallzahl siehe Tabelle 11.

jedenfalls nicht bei der von uns durchgeführten Ausübung des Tests. Die Steigungen der Regressionsgeraden beweisen dies ebenso deutlich.

XII. Normalwerte der Häorrhagometrie:

Die Normalwerte, die für den vorliegenden Versuchsaufbau der Häorrhagometrie gefunden werden sollten, wurden aus Untersuchungen berechnet, die an Probanden vorgenommen wurden, die die folgenden Voraussetzungen erfüllen mußten:

1. Alter zwischen 18 und 40 Jahren;
2. mindestens 14-tägige Karenz von acetylsalicylsäurehaltigen Medikamenten;
3. hämostatisch unauffällige Eigen- und Familienanamnese;
4. keine bekannten anderen Erkrankungen, die die Blutgerinnung hätten beeinflussen können, also etwa Herzvitien, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, Infekte, etc.;
5. bei Frauen: keine Einnahme von Ovulationshemmern.

An diesen Versuchspersonen wurden unsere häorrhagometrischen Untersuchungen vorgenommen; bei einigen Probanden wurden Doppelwerte bestimmt (für einige der oben stehenden statistischen Prüfverfahren), andere Probanden wurden nur einmal untersucht. Bei Personen, von denen doppelte oder sogar noch mehr Werte vorlagen, wurde so vorgegangen, daß für jeden Probanden und für jeden Parameter ein individueller statistischer Mittelwert gebildet wurde, mit dem in die Ermittlung der Normalwerte eingegangen wurde.

Bei dieser arithmetischen Mittelung der intraindividuellen Werte konnten natürlich nur diejenigen Probanden berücksichtigt werden, bei denen Messungen unter exakt denselben Versuchsbedingungen vorgenommen worden waren. Ebenso wurden nur diejenigen Meßergebnisse berücksichtigt, die in der Wahl des Armes in Bezug auf seine Dominanz übereinstimmten, und die von demselben Untersucher vorgenommen worden waren.

	n	$\bar{x}$	s	95 % - Vertrauens- intervall	Median	häuf. Wert	Min.	Max.
Blutungszeit (min)	181	5.24	2.32	5.25 - 6.40	5.70	5.00	1.25	12.36
Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$)	96	3.21	2.17	2.50 - 4.20	2.85	0.75	0.19	11.13
Intensitäts- spitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$)	93	11.90	16.04	9.50 - 13.50	9.03	13.00	0.44	112.67
Blutungs- intensität ($\mu\text{l Blut/sec}$)	95	0.02303	0.01528	0.0172 - 0.02815	0.02189	0.02083	0.00134	0.0784
Hämoglobin- verlust (μg)	90	1.35	1.24	1.01 - 1.57	1.02	1.01	0.03	7.73
Blutverlust (μl)	95	9.72	8.69	7.05 - 12.65	7.03	6.07	0.22	54.47
Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensi- tätsspitzen- wertes (min)	132	1.90	1.01	1.65 - 2.15	1.80	2.15	0.10	5.40

Mittleres Lebensalter der Probanden : 23.53 Jahre
Standardabweichung : 3.00

Tabelle 14: Zusammenfassung der Normalwerte der Hämostase. Angegeben sind die Fallzahl (n), der statistische Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung in der Grundgesamtheit (s), der Median, das Verteilungsbereich 95 % - Vertrauensintervall, der häufigste gemessene Wert (häuf. Wert), der kleinste (min.) und der größte (max.) gemessene Wert.

Die umseitig wiedergegebene Tabelle (Tabelle 14) gibt Auskunft über die so ermittelten Mittelwerte unserer Untersuchung. Zur Berechnung des Mittelwertes der Blutungszeit wurden in diesem Kollektiv auch diejenigen Meßergebnisse der Blutungszeit verwendet, die von VOLKMER (19) anlässlich einer vergleichenden Untersuchung zu den verschiedenen Methoden der Blutungszeitbestimmung erhoben hatte. Die Meßapparatur und die Versuchsbedingungen waren exakt dieselben wie bei der vorliegenden Untersuchung; VOLKMER war mit der praktischen Durchführung der Methode ebenfalls sehr gut vertraut und in deren Praxis gut eingearbeitet.

In der unten stehenden graphischen Darstellung (Fig. 53 - 6c) sind die Mediane sowie deren verteilungsfreie 95 % - Vertrauensintervalle eingezeichnet.

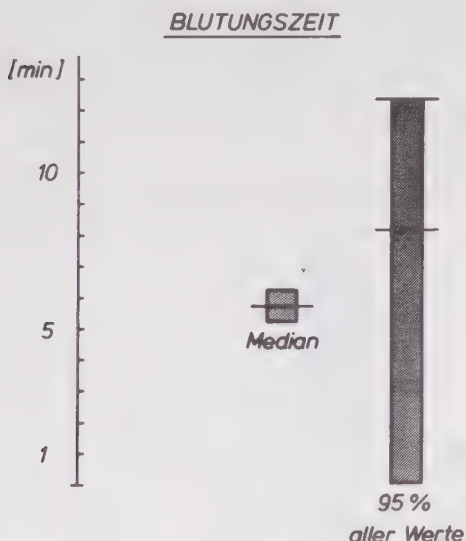


Fig. 53: Unsere Mittelwerte der Blutungszeit. Angegeben sind der Median mit dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessenen Werte liegen.

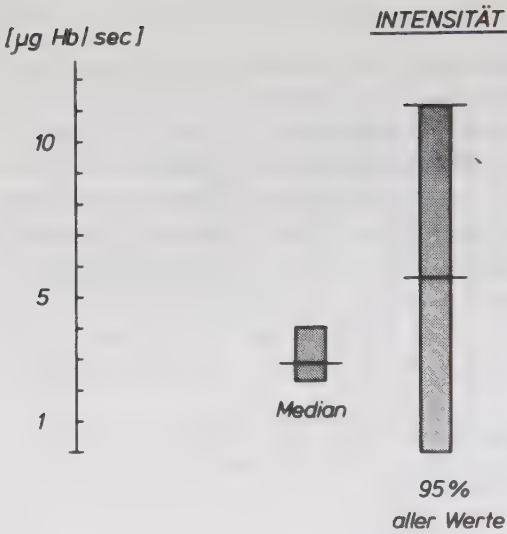


Fig. 54: Unsere Mittelwerte der Intensität. Angegeben sind der Median sowie dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessenen Werte liegen.

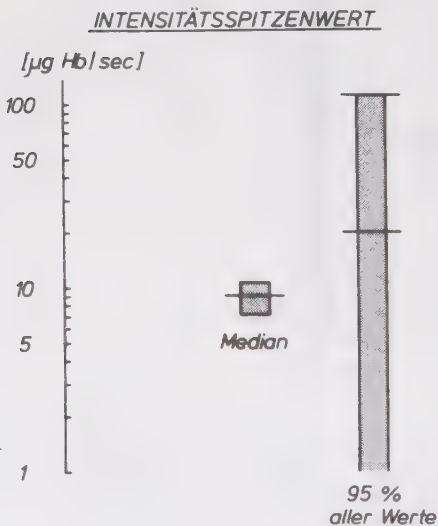


Fig. 55: Unsere Mittelwerte der Intensitätsspitzenwerte. Angegeben sind der Median sowie dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessenen Werte liegen.

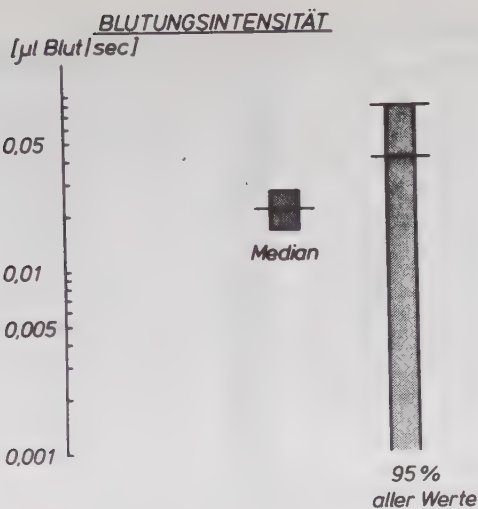


Fig. 56: Unsere Mittelwerte der Blutungsintensität. Angegeben sind der Median sowie dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessenen Werte liegen.

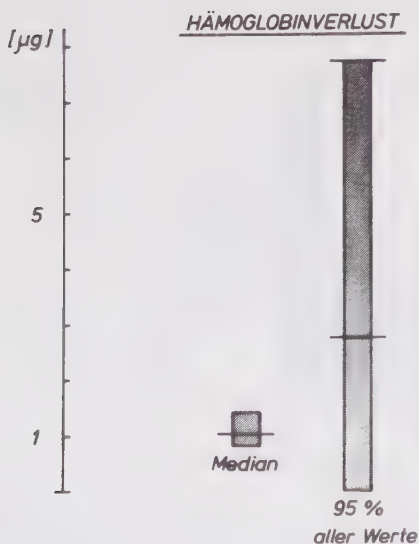


Fig. 57: Unsere Mittelwerte des Hämoglobinverlustes. Angegeben sind der Median sowie dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessener Werte liegen.

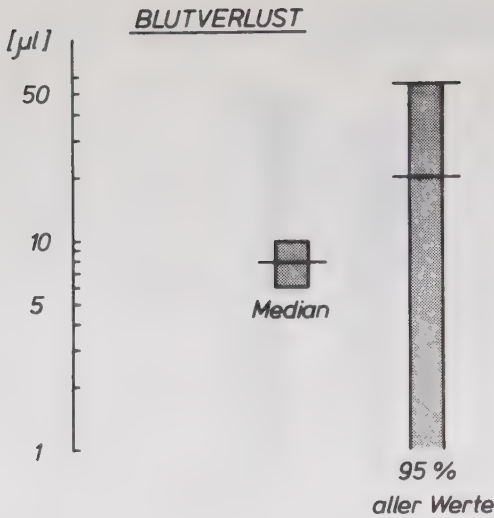


Fig. 58: Unsere Mittelwerte des Blutverlustes. Angegeben sind der Median sowie dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessenen Werte liegen.

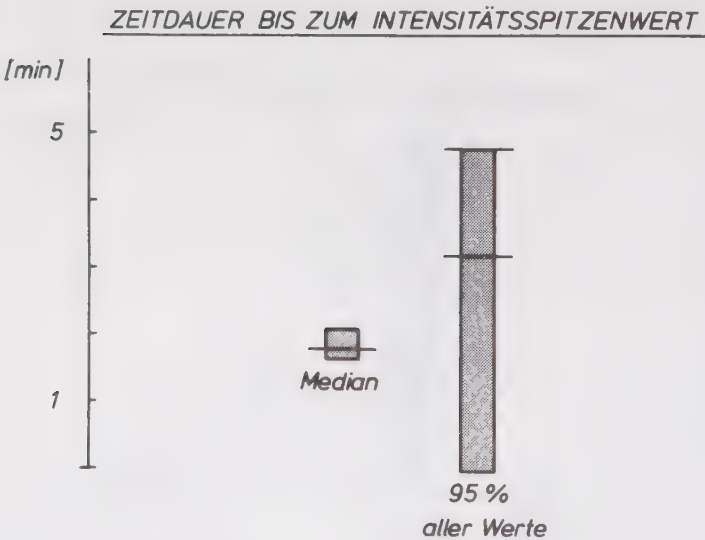


Fig. 59: Unsere Mittelwerte der Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes. Angegeben sind der Median- sowie dessen verteilungsfreies 95 % - Vertrauensintervall, sowie der Wertebereich, in dem 95 % aller gemessenen Werte liegen.

XIII. Zeitliche Verläufe der einzelnen Parameter:

Um den Bereich für den zeitlichen Verlauf der verschiedenen Parameter angeben zu können, wurden die aufzeichneten Kurvenverläufe von 105 Probanden ausgewertet und ausgemessen. Von einigen Probanden lagen Doppelbestimmungen vor. Aus diesen Doppel- und Mehrfachbestimmungen wurde für die vorliegende Untersuchung eine der Blutungskurven rein willkürlich herausgegriffen und mit dieser in die Berechnung der zeitlichen Verläufe eingegangen. Man erhält so eine Anschauung, in welchem Wertebereich der Median zu suchen ist.

a.) Intensität:

In jeder vorliegenden Kurve wurde im zeitlichen Abstand von 15 Sekunden die jeweilige Intensität (μg Hämoglobin pro Sekunde) ausgemessen. Für jeden dieser Zeitabschnitte wurde der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung in der Grundgesamtheit, diejenige des Mittelwertes, sowie das verteilungsfreie 95 % - Vertrauensintervall berechnet, ebenso der Median. Median und 95 % - Vertrauensintervall

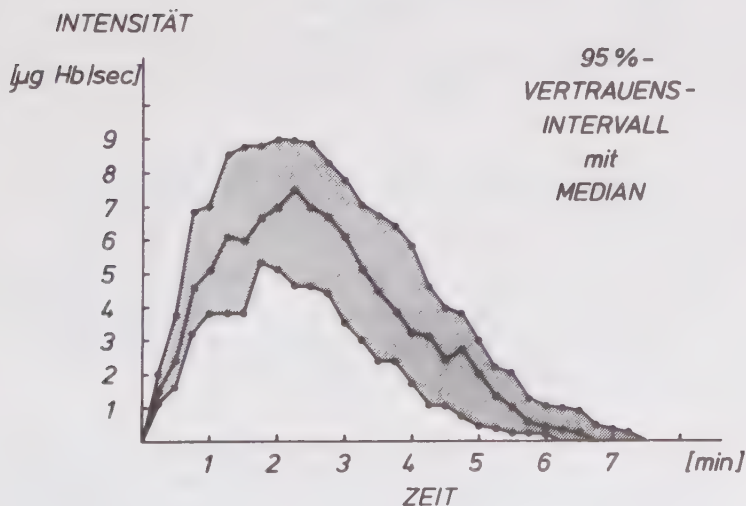


Fig. 60: Zeitlicher Verlauf der Intensität (Abszisse: Zeit (Minuten), Ordinate: Intensität (μg Hb/sec))

wurden in einem Schema (Fig. 60) wiedergegeben, dessen Ordinate die Intensität und dessen Abszisse die Zeit abbildet.

b.) Blutungsintensität:

Wie im versuchsmethodischen Teil der Arbeit erwähnt, stand uns für unsere Untersuchungen kein kontinuierlicher,

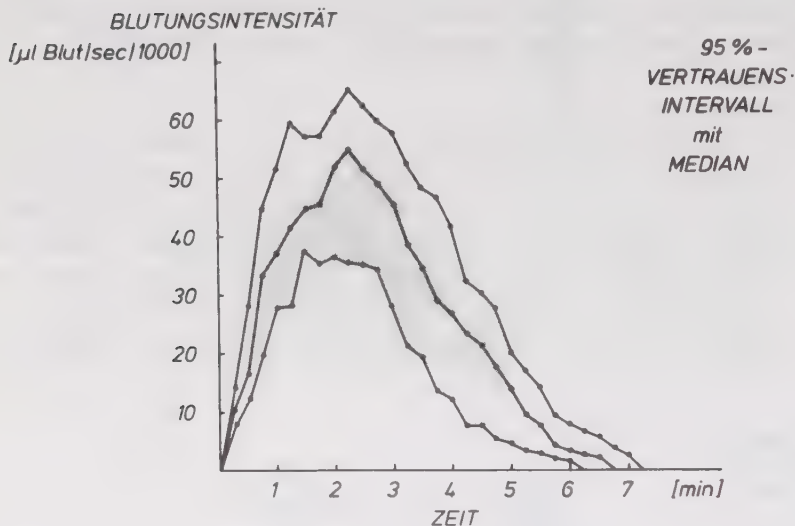


Fig. 61: Zeitlicher Verlauf der Blutungsintensität (Abszisse: Zeit (Minuten), Ordinate: Blutungsintensität ($\mu\text{l Blut/sec}$))

linearer Integrator zur Verfügung, sondern nur ein Summenintegrator. Es war dies der Grund dafür, daß die einzelnen Blutungskurven rechnerisch integriert werden mußten. Dazu wurde folgendermaßen vorgegangen:

Wie unter a.) beschrieben, wurden die Intensitätswerte der einzelnen Kurven in 15 - Sekunden - Abständen ausgemessen. Durch Summation der Einzelintensitäten einer Kurve in bestimmten Zeitintervallen, die vom Blutungsbeginn an um jeweils 15 Sekunden erweitert wurden, und durch Division dieser Summe durch die Dauer des betreffenden Intervalles

vom Blutungsbeginn an, konnte die "mittlere Intensität" der einzelnen Blutung über eben diesem Zeitintervall berechnet werden.

Aus diesen ermittelten mittleren Intensitäten wurden nun die Blutungsintensitäten in der Dimension $\mu\text{l Blut/sec}$ errechnet nach der Formel:

$$\frac{\text{mittlere Intensität } (\mu\text{g Hb/sec})}{\text{Hämoglobinkonzentration (g/100 ml)} \times 10}$$

Aus den solcherart ermittelten Blutungsintensitäten der Einzelkurven für ein bestimmtes Zeitintervall konnten nun Mittelwert, Median, Standardabweichung in der Grundgesamtheit, Standardabweichung des Mittelwertes sowie das verteilungsfreie 95 % - Vertrauensintervall für jeden Meßpunkt errechnet werden.

In der oben wiedergegebenen Graphik (Fig. 61) sind der Median und die 95 % - Vertrauensintervalle eingezeichnet, wobei auf der Ordinate die Blutungsintensität und auf der Abszisse die Zeit angegeben sind.

Der Untersuchung lagen 105 ausgewertete Blutungskurven zugrunde.

c.) Hämoglobinverlust:

Wie unter b.) beschrieben, wurde für jede Blutungskurve eine "mittlere Intensität" für jedes Zeitintervall berechnet. Nach der Formel:

$$\text{Intensität } (\mu\text{g Hb/sec}) \times \text{Blutungszeit (sec)}$$

wurde nun der Hämoglobinverlust in Mikrogramm in diesem Zeitintervall berechnet.

Aus 105 ausgewerteten Blutungskurven wurden nun für jedes Zeitintervall der Mittelwert, Median, die Standardabweichung in der Grundgesamtheit und diejenige des Mittelwertes sowie die verteilungsfreien 95 % - Vertrauensintervalle berechnet. Median und 95 % - Vertrauensintervall wurden in

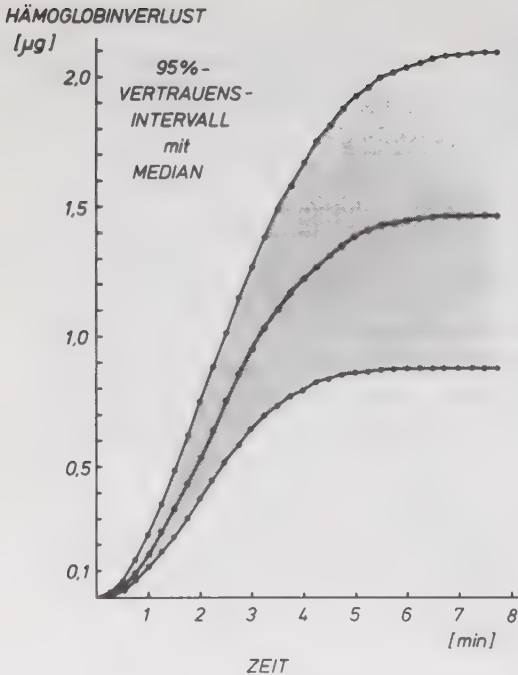


Fig. 62: Zeitlicher Verlauf des Hämoglobinverlustes (Abszisse: Zeit (Minuten), Ordinate: Hämoglobinverlust (µg))

das oben abgebildete Schema eingezeichnet (Fig. 62).

d.) Blutverlust:

Aus den unter c.) für ein bestimmtes Zeitintervall ermittelten Hämoglobinverlustraten wurde nach der Formel

$$\frac{\text{Hämoglobinverlust (µg)}}{\text{Hämoglobinkonzentration (g/100 ml)} \times 10}$$

der pro Zeitintervall erfolgte Blutverlust in Mikrolitern bestimmt.

Aus den 105 vorliegenden Kurven wurden wiederum für jedes Zeitintervall Mittelwert, Median, Standardabweichung des Mittelwertes und Standardabweichung in der Grundgesamtheit, sowie das verteilungsfreie 95 % - Vertrauensintervall berechnet. Die unten wiedergegebene Abbildung (Fig. 63) gibt den Median und das verteilungsfreie 95 % - Vertrauensintervall des Parameters "Blutverlust" in seinem zeitlichen Verlauf wieder.

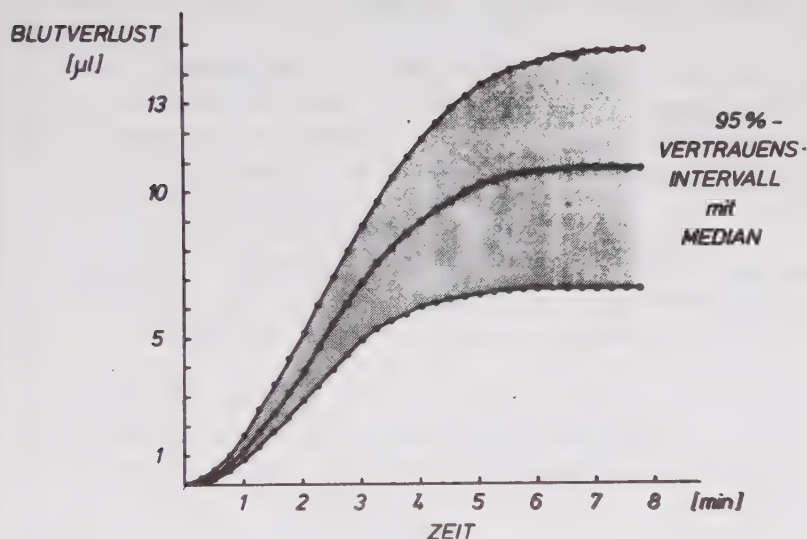


Fig. 63: Zeitlicher Verlauf des Blutverlustes (Abszisse: Zeit (Minuten), Ordinate: Blutverlust (μl))

XIV. Häufigkeit der einzelnen Blutungstypen:

SUTOR (20) beobachtete, daß sich die Blutungstypen in seinen Untersuchungen in drei Typen klassifizieren ließen, die er Typ a, Typ b und Typ c benannte. Wir zählten nun die Anzahl der zu diesen Typen gehörenden Blutungskurven in unserer Untersuchung aus, wobei wir die von SUTOR an-

gegebenen Kriterien anlegten:

- Typ a: allmählicher Intensitätsanstieg, dessen Maximum unter $17 \mu\text{g Hämoglobin/sec}$ bleibt;
- Typ b: steiler Intensitätsanstieg bis $80 \mu\text{g Hämoglobin pro Sekunde}$, dann rascher Abfall in ein Muster entsprechend Typ a;
- Typ c: Intensitätsanstieg größer als $80 \mu\text{g Hämoglobin pro Sekunde}$, dann jedoch rascher Abfall zur Nulllinie.

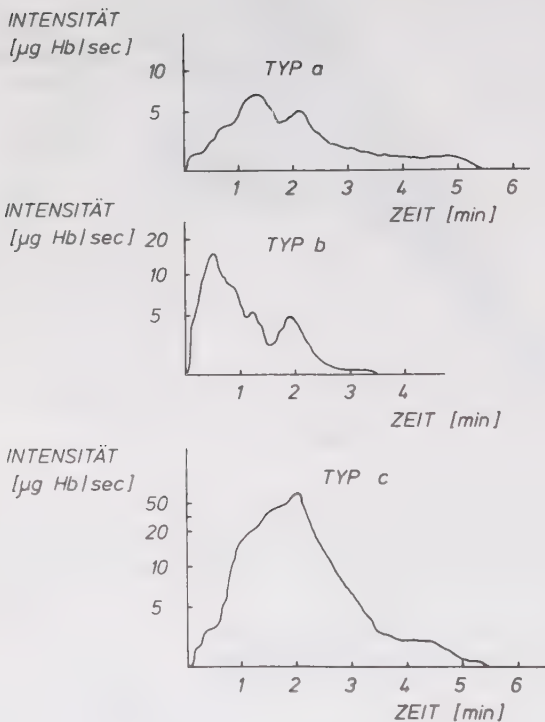


Fig. 64: Typische Beispiele für die drei von SUTOR beschriebenen Blutungsverläufe. Von oben nach unten Typ a, Typ b und Typ c.

Es wurde ein Kollektiv von 136 Blutungskurven ausgewertet. Dabei konnten 124 Kurven vom Typ a, entsprechend 91.18 %, 7 Kurven vom Typ b (entsprechend 5.15 %) und 5 Blutungsverläufe vom Typ c (entsprechend 3.68 %) beobachtet werden. Drei typische Beispiele für jeden der beschriebenen Blutungstypen finden sich in der oben stehenden Abbildung (Fig. 64).

XV. Abhängigkeit der einzelnen Parameter untereinander:

Die Abhängigkeit und die Zusammenhänge der einzelnen Parameter untereinander wurden untersucht, indem jeder Parameter zu den anderen in Beziehung gesetzt wurde. Für diese Beziehung konnte der Korrelationskoeffizient nach PEARSON, die Gleichung der Regressionsgeraden $y = a + b x$, die Signifikanz der Berechnung des Korrelationskoeffizienten und die Irrtumswahrscheinlichkeit der Berechnung ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 15 bis 19 wiedergegeben.

Die Scattergramme, die sich daraus ergeben, daß die einzelnen Parameter zueinander in Beziehung gesetzt werden, sind im Anhang der Arbeit wiedergegeben (Anhangs-Fig. 36 - 50). In diese Diagramme sind auch die Regressionsgeraden $y = a + bx$ eingezeichnet.

Die Maßeinheiten für die einzelnen Parameter in allen oben stehenden Berechnungen sind:

Blutungszeit	: Minuten
Intensität	: μg Hämoglobin/sec
Intensitätsspitzenwert	: μg Hämoglobin/sec
Blutungsintensität	: μl Blut/sec
Hämoglobinverlust	: Mikrogramm
Blutverlust	: Mikroliter

Eine Betrachtung der Ergebnisse der oben stehenden Untersuchungen zeigt, daß die einzelnen Parameter, von rein

	r	a	b	n
Blutungszeit - Intensität	0,43	4,99	0,43	96
Blutungszeit - Intensitäts- spitzenwert	0,19	6,09	0,026	93
Blutungszeit - Blutungsintensität	0,43	1,96	0,06	95
Blutungszeit - Hämoglobinverlust	0,67	4,8	0,001	96
Blutungszeit - Blutverlust	0,67	4,79	0,0002	95

Tabelle 15: Übersicht über die Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen der Blutungszeit und den übrigen hämorrhagometrischen Parametern.

Angabegeben sind der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse (a), sowie der Regressionskoeffizient (b) und die Fallzahl (n).

Die Regressionsgerade hat die Formel: Blutungszeit (y) = a + b x übrige Parameter (x)

	r	a	b	n
Intensität - Intensitätsspitzenwert	0,51	2,38	0,07	93
Intensität - Blutungsintensität	0,99	-0,037	0,14	95
Intensität - Hämoglobinverlust	0,91	1,03	0,002	96
Intensität - Blutverlust	0,90	1,0	0,0002	95

Tabelle 16: Übersicht über die Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen der Intensität und den übrigen hämorrhagometrischen Parametern.
 Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse (a), sowie der Regressionskoeffizient (b) und die Fallzahl (n).
 Die Regressionsgerade hat die Formel: Intensität (y) = a + b x übrige Parameter (x)

	r	a	b	n
Intensitätsspitzenwert - Blutungsintensität	0,47	0,64	0,49	92
Intensitätsspitzenwert - Hämoglobinverlust	0,46	3,86	0,006	93
Intensitätsspitzenwert - Plutverlust	0,43	4,23	0,008	92

Tabelle 17: Übersicht über die Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen dem Intensitätsspitzenwert und den übrigen hämorrhagometrischen Parametern.
Angabegeben sind der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y-Achse (a), sowie der Regressionskoeffizient (b) und die Fallzahl (n).
Die Regressionsgerade hat die Formel:
Intensitätsspitzenwert (y) = a + b x übrige Parameter (x)

	r	a	b	n
Blutungsintensität - Hämoglobinverlust	0,90	7,96	0,011	95
Blutungsintensität - Blutverlust	0,91	7,46	0,002	95

Tabelle 18: Übersicht über die Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen der Blutungsintensität und den übrigen hämorrhagometrischen Parametern.

Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y -Achse (a), sowie der Regressionskoeffizient (b) und die Fallzahl (n).
Die Regressionsgerade hat die Formel: Blutungsintensität (y) = $a + b \cdot x$ übrige Parameter (x).

	r	a	b	n
Hämoglobinverlust - Blutverlust	0,99	- 19,11	0,142	95

Tabelle 19: Übersicht über die Berechnungen zur Überprüfung der Korrelation zwischen dem Hämoglobin- und dem Blutverlust.
 Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r), der Schnittpunkt der Regressionsgeraden $y = a + bx$ mit der y - Achse (a), sowie der Regressionskoeffizient (b) und die Fallzahl (n).
 Die Regressionsgerade hat die Formel: Hämoglobinverlust (y) = a + b x Blutverlust (x)

rechnerischen Beziehungen abgesehen, nicht miteinander korreliert sind.

XVI. Vergleich der Normalwerte von SUTOR und uns:

Aus der Literatur entnehmen wir die Normalwerte, die SUTOR (31) an 43 Probanden ermittelte. Wir legten unserer Teststatistik den t - Test für unabhängige Stichproben zugrunde, um festzustellen, ob zwischen seinen und unseren eigenen Werten ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Auf die Problematik dieses Vorgehens wird im Diskussions- teil noch näher eingegangen werden.

Die Signifikanzberechnungen wurden mit einer Irrtumswahr- scheinlichkeit von 5 % durchgeführt. In der unten stehenden Tabelle (Tabelle 2o) findet sich der absolute t - Wert,

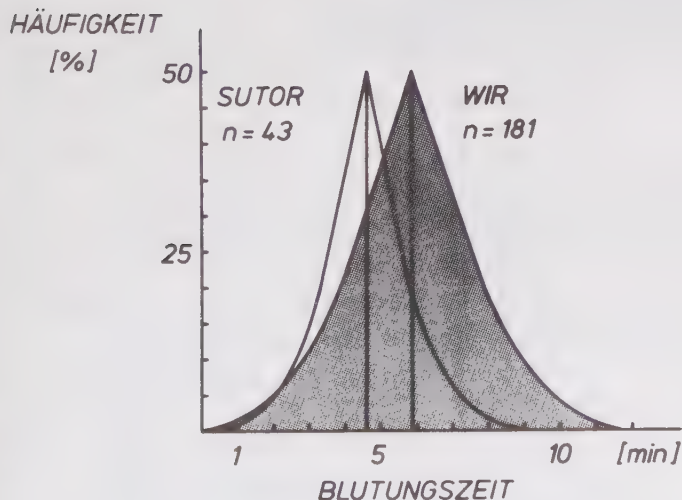


Fig. 65: Häufigkeitsverteilung der Blutungszeiten der Kollektive von SUTOR und uns. (Abszisse: Häufigkeit (%), Ordinate: Blutungszeit (Minuten))

der errechnet wurde, der t - Tabellenwert für $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgrade, sowie die Wahrscheinlichkeit, mit der eine gleichgroße oder größere Differenz zwischen beiden Kollektiven, d.i. die Überschreitungswahrscheinlichkeit, vorlag.

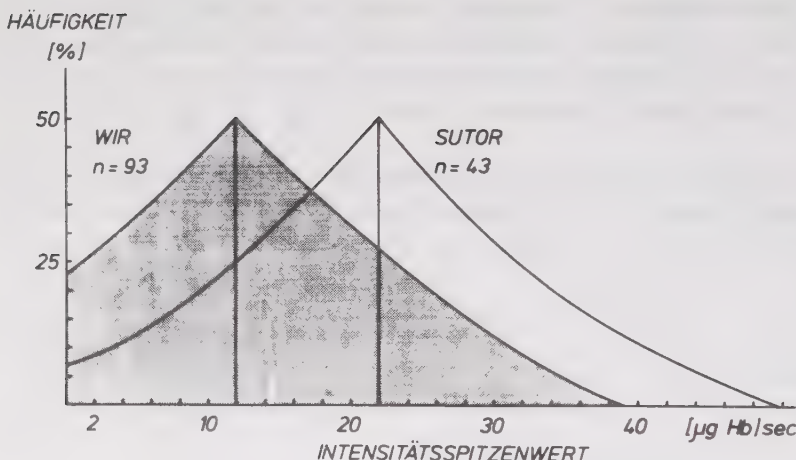


Fig. 66: Häufigkeitsverteilung der Intensitätsspitzenwerte der Kollektive von SUTOR und uns. (Abszisse: Häufigkeit (%), Ordinate: Intensitätsspitzenwerte (µg Hb/sec))

Die unten stehenden Abbildungen (Fig. 65 - 68) geben für jeden aufgeführten Parameter die Verteilungshäufigkeiten der Messungen in Prozent an. Die Verteilungen für die Messungen von SUTOR wurden theoretisch errechnet, also ohne Kenntnis der Einzelwerte, nach der normierten GAUSS'schen Verteilung aus den Parametern "Mittelwert" und "Standardabweichung". Für jeden Parameter und jedes Kollektiv wurden auf Grund der mitgeteilten Mittelwerte und Standardabweichungen die Verteilungen symbolisiert. Das angegebene 95 % - Vertrauensintervall wurde nach der Formel: $1,96 \times \text{Standardabweichung des Mittelwertes}$ berechnet. Letztere ergab sich

	SUTOR			Untersuchungen				t	t(Tab)	Sign.
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	t			
Blutungszeit (min)	4.61	1.48	43	5.84	2.32	181	3.33	1.97	0.001	
Intensitäts- spitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$)	21.9	14.9	43	11.9	16.04	93	3.47	1.98	0.001	
Hämoglobin- verlust (μg)	4.34	3.98	43	1.35	1.24	96	6.7	1.98	0.001	
Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitäts- spitzen- wert (min)	1.08	0.62	43	1.9	1.01	132	5.01	1.97	0.01	

Tabelle 20: Übersicht über die Ergebnisse der Signifikanzberechnungen zwischen den Normalwerten von SUTOR und uns. Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), sowie die Fallzahl (n), angegeben sind der errechnete t - Wert (t), der Tabellenwert für t (t(Tab)) und die Signifikanz der Tests (Sign.).

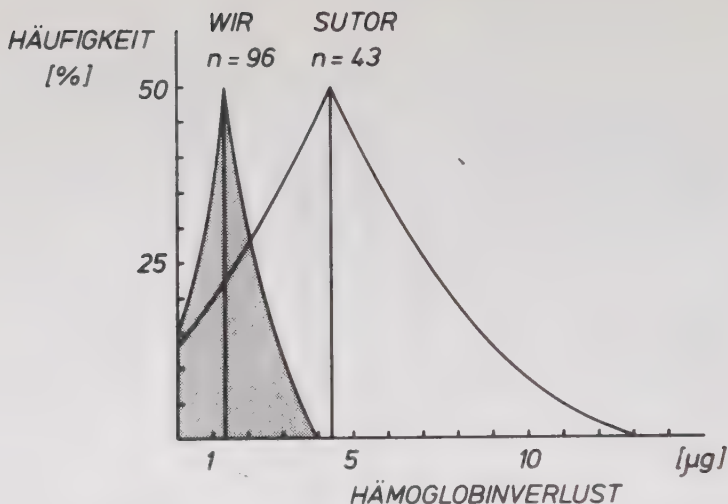


Fig. 67: Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinverluste der Kollektive von SUTOR und uns. (Abszisse: Häufigkeit (%), Ordinate: Hämoglobinverlust (µg)).

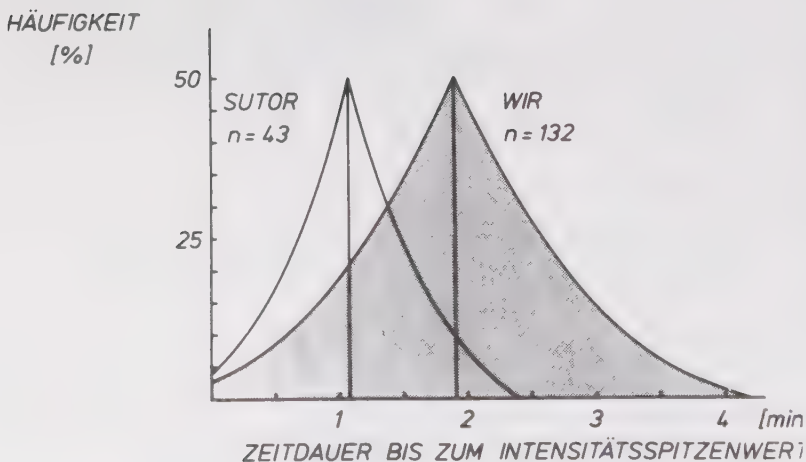


Fig. 68: Häufigkeitsverteilung der Zeitdauer bis zum Intensitätsspitzenwert der Kollektive von SUTOR und uns. (Abszisse: Häufigkeit (%), Ordinate: Zeitdauer bis zum Intensitätsspitzenwert (min)).

sich dabei nach der folgenden Formel:

$$\frac{\text{Standardabweichung in der Grundgesamtheit}}{\sqrt{n}}$$

E. Diskussion

Es ist in der Vergangenheit verschiedentlich die Forderung erhoben worden, auf die Bestimmung der Blutungszeit zu bestimmten diagnostischen Zwecken zu verzichten; sei es bei einer konkreten klinischen Fragestellung, also etwa bei der Diagnose von Blutungsübeln, oder sei es mit allgemeiner Fragestellung, also etwa als Screening - Test vor operativen Eingriffen.

Diese Forderung nach Abschaffung der Bestimmung gründet sich im wesentlichen auf die Kritik von DIAMOND und PORTER (4). Diese hatten festgestellt, daß 1.) bei verschiedenen zu operierenden Patienten eine Blutungszeitbestimmung präoperativ durchgeführt wurde, die Operateure jedoch während des Eingriffes von Blutungskomplikationen überrascht wurden, obwohl die Bestimmung der Blutungszeit normale Werte ergeben hatte; 2.) in einigen Fällen nach der Bestimmung von Blutungszeiten Blutungsübel diagnostiziert worden waren, die sich später bei Operationen oder anderen hämostatischen Untersuchungen nicht belegen ließen. Hätte man also nur die Blutungszeit zur Überprüfung der Hämostase herangezogen, wäre man zu falsch positiven Ergebnissen gelangt.

Dieser mangelnde Informationswert, die häufigen falschen Ergebnisse, die vielfach fehlenden Kenntnisse über den Aussagewert der Blutungszeitbestimmung und die dadurch erfolgende Verwirrung in der Diagnosestellung haben die Autoren veranlaßt, die generelle Abschaffung dieser klinischen Untersuchung zu fordern. In der Praxis richtete man sich nach dieser Kritik und bestimmte die Blutungszeit überhaupt nicht mehr oder, wenn doch, maß man den in vitro - Tests eine sehr viel größere Bedeutung zu und ließ die

Ergebnisse der Blutungszeitbestimmung nur pro forma erheben, ohne sie jedoch bei der Diagnostik gewichtig einzusetzen.

Interpretiert man die Vorwürfe von DIAMOND und PORTER richtig, so wird man finden, daß sie sich indessen nicht gegen die Bestimmung der Blutungszeit im Prinzip aussprechen; ihnen erschienen nur die Versuchsmethoden, unter denen die Bestimmungen durchgeführt wurden, als zu fragwürdig und zu gering standardisiert, als daß aus ihnen die richtigen Rückschlüsse zu ziehen wären. Sieht man sich unter diesen Gesichtspunkten die Beschreibungen und Vorschriften der einzelnen Methoden an, etwa der DUKE'schen Probe oder der von IVY, DISHOEK und anderen, so wird man feststellen, daß diese Methoden in der Tat vom durchführungstechnischen Standpunkt aus nicht allzu genau standardisiert sind.

Es wurde nun von SUTOR und Mitarbeitern eine neue Methode entwickelt, mit der neben der Blutungszeit auch noch andere Parameter vollautomatisch gemessen und bestimmt werden können. Dieses als Hämmorrhagometrie bezeichnete Verfahren zeichnet sich durch die folgenden Gesichtspunkte aus:

1. Es handelt sich um einen in vivo - Test, der nicht, wie die Labormethoden, ausschließlich die hämatologische Komponente der Blutgerinnung überprüft, sondern der die nicht minder wichtigen Zusammenhänge von vaskulärem, thrombocytärem und plasmatischem Gerinnungssystem überprüft. Störungen der Gefäßkomponente der Blutgerinnung, die bei den in vitro - Test nicht erfaßt werden, kommen hier zur Geltung;
2. Es ist keine Venenpunktion erforderlich;
3. Der Blutverlust ist sehr gering;
4. Das Verfahren ist nahezu schmerzlos, was vor allem seine Einführung in Kinderkliniken begünstigen könnte;
5. Die Methode ist für den Patienten nicht belastend, und
6. Die Methode arbeitet vollautomatisch, und schließt Fehlerquellen seitens der Untersucher somit nahezu aus.

Gelten die ersten drei der oben aufgeführten Punkte noch fast für alle anderen Blutungszeitbestimmungen auch, so ist doch z.T. beim Punkt vier und erst recht beim Punkt sechs ein wesentlicher Vorteil gegenüber den übrigen Verfahren zu sehen.

Über die Hämmorrhagometrie lagen bis jetzt noch keine versuchsstatistischen Untersuchungen bezüglich der Aussagewertigkeit und der Reproduzierbarkeit der Methode vor, obgleich GÖBEL, PETRICH, VOLKMER und VON VOSS (19) bereits die versuchstechnische Überlegenheit der Hämmorrhagometrie gegenüber den Bestimmungen nach IVY und DUKE nachgewiesen haben.

Die Aufgabe dieser Arbeit war es, die Hämmorrhagometrie nach SUTOR auf ihre Reproduzierbarkeit hin zu überprüfen, den Einfluß bestimmter Faktoren auf die Versuchsergebnisse zu erfassen und die Normalwerte für unseren Versuchsaufbau zu finden.

Es sollen zunächst die Ergebnisse unserer Untersuchungen diskutiert werden, bevor eine Aussage zu den Vor- und Nachteilen der Methode gemacht werden soll.

Es wurde zunächst ermittelt, ob die einzelnen Parameter einer Normalverteilung folgten oder nicht. Die Ergebnisse der Auswertung aus 132, 181 und 93 Blutungskurvenaufzeichnungen zugrundelegend, ergab sich, daß ausschließlich die Blutungszeit und die Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwert in ihrer Häufigkeitsverteilung normalverteilt sind; alle anderen Variablen folgen in ihrer Verteilung einer nach rechts schiefen Verteilungskurve, wie die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Meßwerte zeigt.

Das Ergebnis dieser Untersuchung muß bei der Angabe der Mittelwerte und der 95 % - Vertrauensintervalle der Normalwerte berücksichtigt werden. Da die Vertrauensintervalle normalerweise nur für streng symmetrische Normalverteilungen

berechnet werden, muß man im Falle der nicht normalverteilten Parameter die obere und untere Grenze des Normalbereiches mit großer Vorsicht betrachten. Bei der Besprechung der Normalwerte soll darauf noch näher eingegangen werden.

In den folgenden Untersuchungen und Berechnungen sollte festgestellt werden, ob mögliche Einflußgrößen auf die Meßergebnisse zu systematischen Fehlern führten; der Einfluß dieser möglichen Faktoren sollte definiert werden.

Es sollte zunächst ermittelt werden, ob ein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Kollektiv bestand. Dabei stellte sich heraus, daß alle Variablen nicht vom Geschlecht der untersuchten Personen abhingen. Diese Aussage konnte mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 45.3 % bis 18.2 % getroffen werden, wobei der Parameter Intensitätsspitzenwert mit 18.2 % am schlechtesten abschnitt. Die Berechnungen der Korrelationskoeffizienten ergab sinngemäß das gleiche: In keinem Fall konnte ein Zusammenhang zwischen beiden Kollektiven ermittelt werden. (Es wurde der punktbiseriale Korrelationskoeffizient r_{pbis} berechnet; da die Aussagekraft dieses Wertes allein aus rechnerischen Gründen nicht sehr groß ist, wurde auf seine Angabe im Text verzichtet.) Wir konnten also feststellen, daß die Werte des weiblichen Kollektives keinesfalls größer waren als diejenigen des männlichen. Eben diese Beobachtung ist in der Vergangenheit vielfach gemacht worden (32, 33, 34). Es wurde als Ursache dieser Verschiedenheit der Werte der zyklische Einfluß der Sexualhormone auf das Gerinnungssystem verantwortlich gemacht; im Einzelnen hat man gefunden, daß Östrogene den Gefäßwandstoffwechsel beeinflussen und daß es zu zyklischen Schwankungen der Thrombocytenzahl, Thrombocytenagglutination, ADP - induzierter Agglutination, Thrombocytenfaktor 3 - Aktivität sowie der Thrombocytenadhäsivität kam. Solcherlei Veränderungen fanden sich bei männlichen Probanden nicht, was für deren hormonelle Genese sprach. Ebenfalls für eine solche Genese sprachen die Bestimmungen der Blutungszeit durch HEIDMANN (35), der feststellte, daß im Kindesalter derartige Schwankungen der Blutungszeit und auch der anderen

oben erwähnten Parameter nicht zu beobachten seien. SUTOR stellte mit der hämorrhagometrischen Untersuchungsmethode bei Kindern ebenfalls keine Schwankungen oder Veränderungen fest (31).

Es ist dennoch festzuhalten, daß wir auch bei Erwachsenen keinerlei Einflüsse des Geschlechtes auf die Größe der Meßergebnisse feststellen konnten; die Mittelwerte der einzelnen Variablen lagen für das männliche und das weibliche Kollektiv nahe beisammen, wobei sich die Normbereiche auf weitem Raum überschritten. Auch die Betrachtung der Korrelationskoeffizienten, die bei den Intensitätsspitzenwerten mit einem r_{pbis} von 0.12 den höchsten Wert aufwiesen, zeigen, daß mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit nicht damit zu rechnen ist, daß bei der Hämorrhagometrie das Geschlecht des Probanden eine Rolle spielt.

Wie es sich allerdings mit Probanden verhält, die Hormonpräparate einnehmen, sei es zu therapeutischen oder zu kontrazeptiven Zwecken, konnte nicht festgestellt werden, da wir spezielle Untersuchungen mit dieser Fragestellung nicht vorgenommen haben. Es ist hier jedoch denkbar, daß eine Möglichkeit der Einflußnahme durch die Hormone besteht, da diese u.U. in unphysiologischen Dosen verabreicht werden und da die Praxis mit Ovulationshemmern bestimmte Blutungskomplikationen und Gerinnungsstörungen zeigt.

Eine weitere Untersuchung hatte zum Ziel, festzustellen, ob die Ergebnisse der Hämorrhagometrie unterschiedlich waren, wenn die Messungen am rechten oder am linken Unterarm vorgenommen wurden. Es konnte ermittelt werden, daß ein solcher Unterschied systematischer Art nicht bestand. Die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß dennoch ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Entnahmestellen bestand, wurde auf etwa 10 % für alle Parameter berechnet. Wenn man den PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten zugrundelegt, so zeigt sich die größte Übereinstimmung zwischen beiden Wertekollektiven beim Hämoglobin- ($r = 0.82$) und Blutverlust ($r = 0.83$); als am schlechten korreliert erwies sich der Parameter Intensitätsspitzenwert mit einem r von 0.13.

Die Regressionsgerade, deren Steigung etwa 27° für die Gerade $y = a_1 + b_1x$ und etwa 44° für diejenige mit der Gleichung $x = a_2 + b_2y$ beträgt, beweist ebenfalls, daß statistisch gesehen kein Unterschied darin besteht, ob man die hämorrhagometrischen Messungen am rechten oder linken Arm vornimmt. Nur beim Intensitätsspitzenwert ergab sich, daß die Werte, die am rechten Arm gemessen wurden, systematisch kleiner als die am linken Arm erhobenen waren.

Im Zusammenhang mit der oben erwähnten Fragestellung stand die folgende Untersuchung. Es sollte geklärt werden, ob es einen Unterschied machte, wenn man eine Untersuchung an dem von dem Probanden bevorzugten Arm vornahm. Es wäre etwa denkbar gewesen, daß der Arm, den ein Proband im täglichen Leben bevorzugt, besser durchblutet war oder eine bessere Blutversorgung hatte, oder daß an diesem Arm die Kapillardichte der Haut dichter als an dem anderen Arm war. Weiter wäre denkbar gewesen, daß die oben angeführten Faktoren zur Folge gehabt hätten, daß eine hämostatische Untersuchung am dominanten und am nicht dominanten Arm verschiedene Ergebnisse gezeitigt hätte.

In Bezug auf diese Fragestellung ließ sich nun feststellen, daß ein solcher Unterschied außer bei dem Parameter Blutungszeit in der Tat sehr wohl bestand. Die Blutungszeit war zwar am dominanten Arm im Mittel länger als an dem anderen, diese Differenz war jedoch mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 25 % statistisch nicht signifikant, d.h. bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % war unser Kollektiv so beschaffen, daß nur die Blutungszeit unabhängig von der Händigkeit des Probanden war, und dies mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 25 %. Der Korrelationskoeffizient betrug 0.72 und die Steigungen der Regressionsgeraden beliefen sich auf 36° bzw. 39° ; diese Werte zeigen, daß die Regressionsgeraden nahe der Idealgeraden mit einer Steigung von 45° liegen, d.h. daß zwischen beiden Kollektiven kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Der Korrelationskoeffizient und die Steigungen der Regressionsgeraden besagen im Falle der Blutungszeit dasselbe: es besteht ein kleiner, wenn auch

statistisch zu vernachlässigender Unterschied zwischen dem Meßwert des dominanten und dem des nicht dominanten Armes.

Anders hingegen verhält es sich mit den übrigen Parametern der hämorrhagometrischen Untersuchung:

Bei Überschreitungswahrscheinlichkeiten von kleiner als 1 %, bzw. kleiner als 5 % (nur "Intensitätsspitzenwert") ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied eindeutig nachweisen. Die Angaben der Korrelationskoeffizienten und die Steigungen der Regressionsgeraden deuten in dieselbe Richtung:

Intensität: $r = 0.88$, Steigung: 34° bzw. 56° ; Intensitätsspitzenwert: $r = 0.62$, Steigung: 6° bzw. 64° ; Blutungsintensität: $r = 0.87$, Steigung: 34° bzw. 71° ; Hämoglobinverlust: $r = 0.91$, Steigung: 30° bzw. 58° ; Blutverlust: $r = 0.90$, Steigung: 30° bzw. 55° .

In allen diesen Fällen zeigt sich, daß die Werte, die am dominanten Arm gemessen wurden, sehr viel größer sind als die am nicht dominanten Arm gemessenen, und zwar signifikant größer.

Aus dieser Untersuchung ergibt sich, daß es für die Auswertung der Ergebnisse einer hämorrhagometrischen Untersuchung wesentlich ist, die Messungen an dem vom Probanden bevorzugten Arm durchzuführen, weil man ansonsten fälschlicherweise zu niedrige Werte ermitteln würde. Ebenfalls ist ein Vergleich mit den von uns ermittelten Normalwerten nur möglich und zulässig, wenn man die Messungen am dominanten Arm vorgenommen hat, da unsere Werte ebenfalls nur auf solcherart ermittelten Daten basieren. Ebenfalls ist die Zuordnung eines Befundes anhand der Normalwerte in einen pathologischen Bereich nur dann möglich, wenn man den betreffenden Befund am dominanten Arm des Probanden erhoben hat.

SUTOR (31) und auch GÖBEL und Mitarbeiter (19) weisen darauf hin, daß die Ergebnisse der hämorrhagometrischen Untersuchungen davon abhängen, ob der Untersuchung, der die Bestimmung durchführt, gut in die Praxis der Methode einge-

arbeitet ist oder nicht.

Von der Routine der Untersuchungsperson könnte u.a. abhängen, mit welchem Druck der Schnepfer auf die Haut und die Flow Cube auf die Wunde aufgesetzt werden und mit welcher zeitlichen Verzögerung die Flow Cube nach der Wundsetzung auf die Blutung gelangt. Ferner bestünde die Möglichkeit, daß die Durchführung der Untersuchung in systematischer Weise individuell beeinflußt wird und dadurch stark individuell abhängige Normalwerte ermittelt werden.

Um diese möglichen Einflüsse verschiedener Untersucher auf die Versuchsdurchführung zu klären, führten wir an 20 Normalpersonen jeweils drei hämorrhagometrische Untersuchungen durch. Alle Untersuchungen fanden unter denselben Bedingungen statt, es waren also bei demselben Probanden Wasser- und Raumtemperatur, Stichtiefe, Manschettendruck, Punktionsart, Dominanz des Armes etc. immer gleich; es wurde jedoch jede der drei Untersuchungen von einem anderen Untersucher durchgeführt. Von diesen drei Personen war einer mit der Versuchsmethodik und ihrer technischen Durchführung sehr gut vertraut und sehr gut eingearbeitet (Untersucher 1), ein anderer führte die Bestimmungen nach theoretischer Unterweisung zum erstenmal durch (Untersucher 3) und eine dritte Versuchsperson war in die Versuchsmethodik und deren Praxis zwar mäßig gut eingearbeitet, jedoch nicht sehr routiniert (Untersucher 2). Wir untersuchten nun rechnerisch, ob die Meßergebnisse der Untersucher 2 und 3 von denen des Untersuchers 1 systematisch verschieden waren, d.h. mit anderen Worten, ob der Übungsgrad einer Untersuchungsperson oder andere individuelle Faktoren bei dieser nahezu vollautomatischen Methode einen Einfluß ausübten.

Die Auswertung dieser Berechnungen ergab, daß ein praktisch mäßig geübter Untersucher in statistisch signifikanter Weise unterschiedliche Ergebnisse registrierte gegenüber einem sehr gut eingearbeiteten Untersucher. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit dafür, daß er bei zukünftigen Untersuchungen gleich große oder größere Unterschiede gegenüber dem sehr gut eingearbeiteten Untersucher feststellte,

betragen zwischen 70 und 1 %. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen -0.12 (Blutungszeit) und 0.77 (Blutungsintensität). Bei der Bestimmung von Blutungszeit, Hämoglobin- und Blutverlust zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten, mit denen bei folgenden Untersuchungen gleich große oder größere Differenzen zwischen beiden Kollektiven gefunden werden können als in der vorliegenden Untersuchung, betragen für die Blutungszeit 70 % ($r = -0.12$, Steigungen der Regressionsgeraden: -10° bzw. -8°), für die Intensität 1 % ($r = 0.74$, Steigungen: 37° bzw. 48°), für die Intensitätsspitzenwerte 1 % ($r = 0.38$, Steigungen: 11° bzw. 29°), für die Blutungsintensität 1 % ($r = 0.77$, Steigungen: 37° bzw. 50°), für den Hämoglobinverlust 10 % ($r = 0.52$, Steigungen: 29° bzw. 37°) und für den Blutverlust ebenfalls 10 % ($r = 0.54$, Steigungen: 30° bzw. 37°).

Der vollkommen ungeübte Untersucher hingegen maß im Vergleich zum routinierten Untersucher bei allen Parametern mit Ausnahme der Blutungszeit (Überschreitungswahrscheinlichkeit: 40 %, $r = 0.015$, Steigungen der Regressionsgeraden: 1° bzw. 2°) zu kleine Werte. Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten für die anderen Parameter betragen für die Intensität 2 % ($r = 0.39$, Steigungen: 18° bzw. 38°), für die Intensitätsspitzenwerte 1 % ($r = 0.07$, Steigungen: -2° bzw. 1°), für die Blutungsintensität 2 % ($r = 0.38$, Steigungen: 15° bzw. 32°), für den Hämoglobinverlust 5 % ($r = 0.27$, Steigungen: 15° bzw. 45°) und für den Blutverlust ebenfalls 5 % ($r = 0.28$, Steigungen: 14° bzw. 26°).

Aus diesen Zahlen geht eindeutig hervor, daß allein der Parameter "Blutungszeit" relativ unabhängig davon ist, wie ungeübt oder routiniert ein Untersucher bei der Durchführung der Messung ist. Mit gewisser Einschränkung gilt dies ebenfalls für den Hämoglobin- und den Blutverlust. Voraussetzung hierfür ist jedoch, daß der Untersucher zumindestens einigermaßen in die Praxis der Hämorrhagometrie eingearbeitet ist und daß er wenigstens über ein gewisses Maß an Routine verfügt. Es muß selbstverständlich gewährleistet sein, daß die

Versuchsbedingungen in allen Fällen die gleichen sind. Desweiteren ergibt sich aus dieser Untersuchung, daß verschiedene Untersucher verschiedene Normalwerte ermitteln werden, und daß sich die Normalwerte verschiedener Untersucher nicht ohne weiteres miteinander vergleichen lassen, solange nicht feststeht, daß beide über ein gleiches, hohes Maß an Routine verfügen.

GÖBEL, VOLKMER, PETRICH und VON VOSS (19) haben nachweisen können, daß der Übungseffekt bei der Bestimmung der Blutungszeit eine große Rolle zu spielen scheint. Sie ließen einen Untersucher 90 Untersuchungen durchführen und bestimmten für die von ihnen ermittelten Doppelwerte jeweils für die ersten, die zweiten und die letzten 30 Untersuchungen die Korrelationskoeffizienten. Dabei zeigte sich, daß diese Korrelationskoeffizienten von 0.32 bei den ersten 30 Probanden auf 0.76 bei den letzten dreißig anstiegen, eine Tatsache, die sie dem eingetretenen Übungseffekt zuschrieben. Sie führten die Untersuchung nach der Methode von IVY mit einem Schnepper durch. Da wir ebenfalls einen Schnepper benutzten, im weiteren Verlauf jedoch vollautomatisch vorgingen, d.h. ohne Einflußmöglichkeiten von seiten des Untersuchers, erscheint die Funktion der Haut und die Vorgänge bis zum Aussetzen der Flow Cube auf die Blutung derjenige Punkt des Meßvorganges zu sein, an dem sich der Übungsgrad des Untersuchers am stärksten, wenn nicht ausschließlich, auswirkt. Wenn es gelingt, auch die Wundsetzung in irgendeiner Form zu standardisieren, dürfte die Hämmorrhagometrie nach SUTOR ein Verfahren zur Bestimmung der Blutungszeit sein, das von seiten der untersuchenden Personen kaum oder garnicht beeinflußt werden kann und folglich über eine ideale Reproduzierbarkeit verfügen dürfte.

Die Prüfung der Doppelwerte, die wir nach dem im Kapitel "Ergebnisse" angegebenen Kriterien erhoben, diente dazu, die Zuverlässigkeit und die Reproduzierbarkeit der Methode zu überprüfen.

Wir fanden heraus, daß alle Parameter bei der Doppelwertbestimmung mit Überschreitungswahrscheinlichkeiten von 10 % bzw.

98 % gut miteinander korreliert waren. Die Berechnungen der Korrelationskoeffizienten ergaben Werte, die mit Ausnahme der Intensitätsspitzenwerte nahe an den Idealwert von 1.0 herankamen. (Bei einem r von 1.0 besteht zwischen den beiden Kollektiven keine systematische Differenz.) Nur die Intensitätsspitzenwerte fielen mit einem r von 0.43 nach unten aus dem Rahmen, erwiesen sich also als am schlechtesten korreliert.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten, also die Wahrscheinlichkeiten dafür, in zukünftigen Untersuchungen gleich große oder größere Differenzen als in der vorliegenden Untersuchung zu finden, betrugen im Falle der Blutungszeit 98 % ($r = 0.96$, Steigungen der Regressionsgeraden: 44° bzw. 42°), der Intensität 10 % ($r = 0.93$, Steigungen: 25° bzw. 39°), der Intensitätsspitzenwerte 10 % ($r = 0.43$, Steigungen: 2° bzw. 25°), der Blutungsintensität 10 % ($r = 0.94$, Steigungen: 26° bzw. 40°), des Hämoglobinverlustes 10 % ($r = 0.88$, Steigungen: 34° bzw. 41°) und im Falle des Blutverlustes ebenfalls 10 % ($r = 0.88$, Steigungen: 35° bzw. 41°).

Es zeigt sich an diesen Zahlen, daß die Hämmorrhagometrie in der Form, wie wir sie durchführten, eine Methode ist, die gut standardisierbar ist und deren Ergebnisse gut reproduzierbar sind. Besonders genau und zuverlässig ist der Parameter "Blutungszeit", während hingegen die übrigen Parameter zwar nicht ganz so gut reproduzierbar sind, jedoch für die Praxis immer noch hinreichend genau sind (es handelt sich z.T. um sehr hohe r - Werte). Einzig die Intensitätsspitzenwerte scheinen nicht so zuverlässig und so gut reproduzierbar zu sein, weshalb man diesen Parameter bei der Beurteilung einer Blutungskurve sehr vorsichtig einbeziehen sollte (siehe unten).

Bei dem Parameter "Blutungszeit" wichen 3.5 % der kleineren der Doppelwertbestimmungen um mehr als 50 % vom größeren der beiden Werte ab, und 42.1 % um mehr als 20 %. Bei der Intensität differierten 27.3 % um mehr als 50 % und 59 % um mehr als 20 %, bei den Intensitätsspitzenwerten 28.6 % um mehr als 50 % und 71.4 % um mehr als 20 %, bei den Blutungsintensitäten 18.2 % um 50 % und mehr und 59.1 % um mehr als 20 %, beim Hämoglobinverlust waren es 36.4 %, die um mehr als 50 %, und

86.4 % aller Werte, die um mehr als 20 % vom größeren der Doppelwerte abwichen, und schließlich differierten 36.4 % aller Werte des Blutverlustes um mehr als 50 % und 86.4 % um mehr als 20 %.

Betrachtet man die Anzahlen der Abweichungen der kleineren der beiden Doppelwerte um mehr als 20 % vom größeren zweier unmittelbar aufeinanderfolgender Messungen, so zeigt sich, daß immerhin doch noch erhebliche Abweichungen vorhanden sind. Vergleicht man diese Zahlen mit denjenigen, die GÖBEL und Mitarbeiter (19) für die Methode von IVY und DUKE unter Verwendung eines Schnepfers ermittelt hatten, so kann man feststellen, daß die Hämmorrhagometrie nach SUTOR dennoch von allen Methoden am besten abschneidet. Wenn man jedoch bedenkt, daß sich bei dieser Methode etwa bei 40 bis 80 % aller untersuchten Personen Abweichungen von mehr als 20 % zweier aufeinanderfolgender Messungen finden, so ergibt sich ein immerhin nicht zu vernachlässigender Unsicherheitsfaktor bei der Bestimmung der Blutungszeit und bei den anderen Parametern. Diese Unsicherheit wirkt sich vor allem in den Grenzbereichen der Normalwerte aus. Es ist jedoch zu bedenken, daß die Schwankungsbreite der Normalwerte allein für sich schon 5.8 % (Blutungszeit), 13.4 % (Intensität), 27.4 % (Intensitätsspitzenwerte), 13.3 % (Blutungsintensität), 18.3 % (Hämoglobinverlust) und 18.0 % (Blutverlust) beträgt. Wenn man diese Schwankungen des Normalwertes an sich schon betrachtet, so erweisen sich die Ergebnisse der Hämmorrhagometrie trotz der oben erwähnten Abweichungen der Doppelwerte um mehr als 20 % als sehr gut reproduzierbar.

Es wurden im folgenden einige Untersuchungen durchgeführt, um mögliche Einflußgrößen in ihrer Relevanz für die Hämmorrhagometrie zu erfassen. Dabei beschränkten wir uns auf die Fragen, ob Alter, Körpergröße, Körpergewicht und mittlerer Blutdruck auf die Methode einflußnehmend waren.

Die Bedeutung des Lebensalters auf die Hämmorrhagometrie: Es zeigte sich, daß das Lebensalter in dem von uns untersuchten Bereich keinen Einfluß auf die Größe der hämmorrhagometrischen Parameter hatte: Die Korrelationskoeffizienten lagen

zwischen den Werten 0.178 und 0.003. Am meisten korrelierte die Blutungszeit mit einem r von 0.178, die übrigen Parameter folgten in der Reihenfolge Blutverlust ($r = 0.09$), Hämoglobinverlust ($r = 0.073$), Blutungsintensität ($r = 0.031$), Intensität ($r = 0.017$) und Intensitätsspitzenwert ($r = 0.003$).

Es muß allerdings bemerkt werden, daß vor allem in den unteren Bereichen des Lebensalters, also bei Säuglingen und Kleinkindern, nur sehr wenige Messungen vorgenommen worden sind aus Gründen, die weiter unten ausgeführt werden sollen.

Andere Autoren, darunter SUTOR (31, 35, 36) haben dieser Frage größeren Raum eingeräumt. So stellte SUTOR (35) fest, daß die Blutungszeit bei Neugeborenen besonders kurz ist, um später langsam ansteigend die Erwachsenenwerte zu erreichen, was etwa zwischen dem 14. und dem 21. Lebensjahr geschieht.

Die Bedeutung der Körpergröße für die Hämorrhagometrie: Zwischen diesen beiden Parametern konnten wir ebenfalls keine Korrelation nachweisen. Die PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0.1 (Blutverlust) und 0.0007 (Intensitätsspitzenwert). Am ehesten mit der Körpergröße korreliert war der Parameter Blutverlust ($r = 0.10$), die Reihenfolge der übrigen Parameter lautete: Blutungsintensität ($r = 0.048$), Hämoglobinverlust ($r = 0.044$), Blutungszeit ($r = 0.03$), Intensität ($r = 0.012$) und schließlich die Intensitätsspitzenwerte ($r = 0.0007$).

Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten, so ist die Interpretation durchaus gerechtfertigt, daß die Körpergröße keinerlei Einfluß auf die Parameter der Hämorrhagometrie hat.

Die Bedeutung des Körpergewichtes für die Hämorrhagometrie: Das Körpergewicht ist in engen Grenzen eng mit der Körpergröße und dem Lebensalter korreliert. Es ist also zu erwarten, daß das Gewicht ebenfalls keinen nennenswerten Einfluß auf die Hämorrhagometrie nimmt. Eine Betrachtung der PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten beweist dies: Blutungszeit ($r = -0.383$), Blutverlust ($r = -0.295$), Hämoglobinverlust ($r = -0.243$), Blutungsintensität ($r = -0.133$), Intensität

($r = -0.063$) und Intensitätsspitzenwerte ($r = 0.004$).

Eine Betrachtung dieser Korrelationskoeffizienten zeigt also, daß die hämorrhagometrischen Parameter und das Körpergewicht nicht miteinander korreliert sind.

In gewissen Grenzen, etwa bis zum Zeitpunkt der Pubertät, sind Körpergewicht und -größe eine Funktion des Lebensalters. Die Bemerkungen, die für die Korrelation von Alter und hämorrhagometrischen Parametern gemacht wurden, treffen also sinngemäß auch auf die Korrelationen von Körpergröße und -gewicht und Häorrhagometrie zu. In Übereinstimmung mit SUTOR (35) läßt sich jedoch sagen, daß jenseits des Säuglingsalters weder Lebensalter und folglich weder Körpergröße noch -gewicht einen gewichtigen Einfluß auf die Blutungszeit und die übrigen hämorrhagometrischen Variablen nehmen.

Die Bedeutung des mittleren Blutdruckes für die Häorrhagometrie: Eine Betrachtung der PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten zeigt, daß der mittlere Blutdruck bei unserer Versuchsanordnung keinen Einfluß auf die hämorrhagometrischen Parameter nimmt: Blutverlust ($r = -0.25$), Hämoglobinverlust ($r = -0.25$), Blutungszeit ($r = -0.23$), Blutungsintensität ($r = -0.19$), Intensität ($r = -0.17$) und Intensitätsspitzenwerte ($r = 0.13$).

Es zeigte sich, daß keiner der genannten Parameter in irgendeiner Weise mit Körpergewicht, Größe, Lebensalter und mittlerem Blutdruck korreliert war. Die fehlende Abhängigkeit der Häorrhagometrie vom mittleren Blutdruck war allerdings zu erwarten, da wir versuchstechnisch so vorgehen, daß wir mit einer Blutdruckmanschette den Oberarm mit einem Druck von 40 mm Hg komprimierten, um den Kapillardruck derart zu reduzieren, daß er die Größe der hämorrhagometrischen Variablen nicht mehr beeinflusste. Unsere Versuchsanordnung schien also ausreichend zu sein, um einen möglichen Einfluß der Höhe des arteriellen Blutdruckes auf die Messungen wirkungsvoll auszuschalten.

Es erscheint bemerkenswert, daß sowohl bei den Doppelwertbestimmungen als auch bei den Berechnungen der Korrelationen

von Alter, Größe, Gewicht und Blutdruck der Parameter "Intensitätsspitzenwert" stets am geringsten korreliert war. Auch bei den Untersuchungen, die durchgeführt wurden, um festzustellen, ob das Geschlecht, die Seitenwahl des untersuchten Armes, die Händigkeit des Probanden und der Übungsgrad des Untersuchers einen Einfluß auf die Hämorrhagometrie haben, wies dieser Parameter stets den geringsten Korrelationskoeffizienten auf. Der Intensitätsspitzenwert ist also derjenige Parameter, der am unabhängigsten von allen in Frage kommenden Einflüssen bestimmt werden kann. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, daß man nur diejenigen Blutungen auswertet, deren Blutungstyp dem von SUTOR klassifizierten Typ a entspricht. Dieser Blutungstyp zeichnet sich nach SUTOR durch einen allmählichen Intensitätsanstieg aus, dessen Maximum unter $17 \mu\text{g}$ Hämoglobin/sec bleibt. Innerhalb dieser Kategorie, die ohnehin den größten Anteil aller Blutungsmuster ausmacht, ist der Intensitätsspitzenwert also am unabhängigsten von allen Zufallsgrößen, die auf die Methode Einfluß nehmen könnten. Trotzdem erscheint es nicht als gerechtfertigt, gerade und ausschließlich diesen Parameter zur Beurteilung einer Blutungskurve heranzuziehen. Der Grund ergibt sich zum einen daraus, daß man mit der von uns verwendeten Stichtiefe von 5 mm den Anteil der Blutungen entsprechend Typ b und c nicht gänzlich vermeiden kann; diese Blutungstypen, die bei größeren Stichtiefen noch gehäuft auftreten (18), lassen dann eine Beurteilung der Kurve mit Hilfe der Intensitätsspitzenwerte nicht mehr zu. Ein weiterer Grund ergibt sich aus unseren statistischen Untersuchungen: Bei den Doppelwertbestimmungen weisen die Intensitätsspitzenwerte mit einem r von 0.43 einen nur relativ kleinen Korrelationskoeffizienten auf, wenn man ihn mit dem Koeffizienten für die Blutungszeit ($r = 0.96$) vergleicht, d.h. die Intensitätsspitzenwerte sind im Gegensatz zu den anderen Parametern der Hämorrhagometrie nicht sehr gut reproduzierbar.

Das Gleiche zeigt sich, wenn man bei zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Messungen die Abweichungen des kleineren der beiden Doppelwerte um mehr als 20 % des größeren Wertes betrachtet: Bei den Intensitätsspitzenwerten weichen etwa drei Viertel (71.4 %), bei den Blutungszeiten nur etwa die Hälfte (48.1 %) aller Messungen um mehr als 20 % ab. Dies zeigt eben-

falls die relativ unsichere Reproduzierbarkeit des Parameters "Intensitätsspitzenwert".

Daraus ergibt sich, daß sich allein anhand der Intensitätsspitzenwerte nicht oder nur mit einem erheblichen Unsicherheitsfaktor, besonders in den Grenzbereichen des Normalwertes, entscheiden ließe, ob eine vorliegende Messung noch in den Bereich des Normalen fällt oder schon in den pathologischen Bereich. (Über eine mögliche Verwendung des Parameters "Intensitätsspitzenwert": siehe unten.)

SUTOR (31) beschrieb das Auftreten von drei verschiedenen Blutungsmustern, die er mit a, b und c bezeichnete. Die Klassifizierung nahm er anhand der im Kapitel "Ergebnisse" beschriebenen Kriterien vor. Der Typ a entsteht nach SUTOR durch die ausschließliche Punktion von Kapillargefäßen in der Haut. Dieser Typ, der in unseren Untersuchungen am häufigsten auftrat, nämlich in 91.2 % aller Fälle, lag allen unseren Auswertungen und Normalwertberechnungen zugrunde, da alle Parameter der Hämorrhagometrie innerhalb dieser Gruppe am besten standardisiert schienen.

Die Entstehung von Typ b erklärte SUTOR mit der Punktion einer Venole. Er vermutete die schnelle Entstehung eines Hämatoms, das eine erste, schnelle mechanische Phase der Blutstillung einleitete; eine Kapillarblutung schlosse sich an diese schnelle Phase an, so daß der letzte Teil der Blutungskurve der Blutung des Typ a ähnelte. Diesen Typ beobachteten wir in 5.1 % aller Fälle.

Durch die Verletzung einer Arteriole erklärte SUTOR die Entstehung einer Blutungskurve des Types c. Nach einem schnellen Blutaustritt aus der Arteriole käme durch die Kompressionswirkung eines schnell entstehenden Hämatoms eine schnelle Blutstillung zustande, was den plötzlichen Abbruch der zunächst rasch ansteigenden Blutungskurve erklärte. Diesen Blutungstyp c beobachteten wir in 3.7 % aller Fälle.

Die Abhängigkeit der Parameter untereinander:

Die Abhängigkeit oder Zusammenhänge der einzelnen Parameter

untereinander ergibt sich z.T. aus den einfachen mathematischen Zusammenhängen zwischen diesen Parametern, indem z.B. die "Blutungsintensität" sich aus den Parametern "Intensität" und "Blutungszeit" errechnet.

Diese Zusammenhänge auf rein rechnerischer Ebene bestehen jedoch nicht für die folgenden Parameter, die aus diesem Grunde hier gesondert aufgeführt werden sollen:

$$\text{Blutungszeit} = 4.99 + 0.43 \times \text{Intensität}$$

$$\text{Steigung} = 24^{\circ}$$

$$r = 0.43$$

$$\text{Blutungszeit} = 6.09 + 0.026 \times \text{Intensitätsspitzenwert}$$

$$\text{Steigung} = 2^{\circ}$$

$$r = 0.19$$

$$\text{Intensität} = 2.38 + 0.07 \times \text{Intensitätsspitzenwert}$$

$$\text{Steigung} = 4^{\circ}$$

$$r = 0.51$$

$$\text{Intensitätsspitzenwert} = 0.64 + 0.49 \times \text{Blutungsintensität}$$

$$\text{Steigung} = 27^{\circ}$$

$$r = 0.47$$

$$\text{Intensitätsspitzenwert} = 3.86 + 0.006 \times \text{Hämoglobinverlust}$$

$$\text{Steigung} = 20'$$

$$r = 0.46$$

$$\text{Intensitätsspitzenwert} = 4.23 + 0.0008 \times \text{Blutverlust}$$

$$\text{Steigung} = 3'$$

$$r = 0.43$$

In der oben stehenden Aufzählung sind die Gleichungen der Regressionsgeraden, die PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten und die Steigungen der Regressionsgeraden aufgeführt. Die Ergebnisse der Berechnungen der Abhängigkeit der einzelnen Parameter untereinander sind im Kapitel "Ergebnisse" genau nachzusehen.

Ein Vergleich der PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten zeigt, daß in keinem Fall eine ausgeprägte Korrelation zwischen diesen rechnerisch voneinander unabhängigen Parametern besteht.

Mittelwerte:

Die Mittelwerte, die wir für unsere Version der Hämostasiometrie finden wollten, berechneten wir aus Untersuchungen, die an Probanden vorgenommen wurden, die folgende Bedingungen erfüllen mußten:

1. Alter zwischen 18 und 40 Jahre;
2. mindestens 14-tägige Karenz von Acetylsalicylsäure-haltigen Medikamenten;
3. hämostatische unauffällige Eigen- und Familienanamnese;
4. keine bekannten anderen Erkrankungen, die die Blutgerinnung beeinflussen könnten, also etwa Herzvitien, Lebererkrankungen, Stoffwechsel- und Verdauungsstörungen etc.;
5. bei Frauen: keine Einnahme von Ovulationshemmern.

Von seiten der Untersuchung selbst mußte gefordert werden:

1. gleiche Stichtiefe;
2. Untersuchung stets am dominanten Arm;
3. derselbe Untersucher;
4. gleiche Wassertemperatur.

An diesem Personenkreis führten wir unsere hämostasiometrischen Messungen durch; bei einigen Probanden wurden Doppelwerte erhoben (für einige der oben erwähnten statistischen Untersuchungen, andere Probanden wurden auch nur einmal untersucht. Bei Probanden, von denen doppelte oder sogar noch mehr Werte vorlagen, gingen wir so vor, daß wir für jeden Parameter den statistischen Mittelwert berechneten und mit diesem, sowie den einfach erhobenen Werten anderer Probanden in die Berechnungen eingingen.

Bei dieser statistischen Mittelung konnten natürlich nur diejenigen Probanden in Betracht kommen, bei denen die Messungen exakt unter denselben Versuchsbedingungen vorgenommen

worden waren.

Desweiteren konnten nur diejenigen Blutungskurven berücksichtigt werden, die dem von SUTOR beschriebenen Blutungsmuster des Types a entsprachen.

Bei den unten angegebenen Mittelwerten konnten wir auf eine Untergliederung der Werte in ein männliches und ein weibliches Kollektiv verzichten und die gesonderte Angabe des Mittelwertes beider Kollektive unberücksichtigt lassen, da die Signifikanztests für die beiden Kollektive keine systematischen Abweichungen ergeben hatten. Der Vollständigkeit halber sind diese nach dem Geschlecht aufgegliederten Werte jedoch im Kapitel "Prüfung zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht" angegeben.

Die Mittelwerte unseres Kollektives mit einem mittleren Lebensalter von 23,53 Jahren und einer Standardabweichung von 3,00 sind:

	$\bar{x}$	s	Median	95 %-Vertrauensintervall
Blutungszeit (min)	5,84	2,32	5,70	5,20 - 6,25
Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$)	3,21	2,17	2,85	2,30 - 4,03
Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$)	11,20	16,04	9,03	7,20 - 10,70
Blutungsintensität ($\mu\text{l Blut/sec}$)	0,0230	0,0153	0,0219	0,0167 - 0,0272
HEMOGLOBIN-verlust (μg)	1,35	1,23	1,02	0,82 - 1,42
Blutverlust (μl)	9,72	8,69	7,89	5,95 - 9,75
Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes (min)	1,90	1,01	1,80	1,65 - 2,10

Angegeben sind in dieser Tabelle neben dem Mittelwert, dem Median und der Standardabweichung s noch die verteilungsfreien 95 % - Vertrauensintervalle für die Mediane. Grundlage für deren Berechnungen waren die Formeln in Documenta Geigy S 162.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte ist der Umstand zu berücksichtigen, daß außer den Parametern "Blutungszeit" und "Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes" kein anderer einer Normalverteilung entsprach. Dies bedeutet, daß der Mittelwert bei diesen Parametern nicht genau in der Mitte des Vertrauensbereiches liegt, sondern, wie in unserem Fall, mehr im Bereich der niedrigen Werte. Man kann also sagen, daß der Vertrauensbereich infolge der asymmetrischen Häufigkeitsverteilung mehr zu den höheren Wertebereichen tendiert. Daher ist es erforderlich, daß man sich zur Festlegung der Normbereiche nicht nach der Standardabweichung richtet, sondern nach dem verteilungsfreien Vertrauensintervall. Dies gewährleistet, daß man den Vertrauensbereich unabhängig von seiner asymmetrischen Verteilung festlegen kann. Allein bei der Blutungszeit und der Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes kann man sich bei der Berechnung der Vertrauensbereiche nach der Standardabweichung richten, da die Verteilung in diesen Fällen symmetrisch ist.

Die zeitlichen Verläufe der einzelnen Parameter gehen aus den Diagrammen im Kapitel "Ergebnisse" (Fig. 60 - 63) hervor. Diese Abhängigkeiten der einzelnen Parameter von der Zeit wurden aus 105 aufgezeichneten Blutungskurven unserer Probanden errechnet.

Vergleich der Normwerte von SUTOR und uns:

Aus der Literatur entnehmen wir die Normwerte, die SUTOR (31) an 43 Probanden ermittelt hat. Er führte diese Untersuchung an Probanden zwischen 4 und 14 Jahren durch, ermittelte jedoch im Verlauf seiner Untersuchung, daß das Lebensalter in diesem Bereich keinen Einfluß auf die Größe der Parameter hat, so daß uns ein Vergleich unserer Werte, die ja an Erwachsenen ermittelt worden waren, mit seinen

Normalwerten gerechtfertigt erschien. Die Versuchsbedingungen waren, soweit wir dies erkennen konnten, bei SUTOR dieselben wie bei unseren Untersuchungen; SUTOR führte seine Messungen bei 24° C Raumtemperatur durch.

Die statistischen Berechnungen führten wir mit dem t - Test für unabhängige Stichproben durch. Dieses Verfahren ist in diesem Fall nicht ganz einwandfrei, da wir feststellten, daß u.a. die Parameter "Intensitätsspitzenwerte" und "Hämoglobinverlust" nicht normalverteilt waren und somit der t - Test einer seiner Grundlagen entbehrte.

Wir führten den t - Test jedoch dennoch durch, obwohl uns die Einzelwerte der Untersuchung von SUTOR nicht bekannt waren, deren wir zur Durchführung eines parameterfreien Verfahrens bedurft hätten.

Die Berechnungen ergaben in allen behandelten Fällen, daß zwischen den Untersuchungen von SUTOR und uns ein statistisch signifikanter Unterschied bestand, dessen rechnerische Signifikanz in allen Fällen 0.001 betrug. Diese deutliche Differenz zwischen den beiden Kollektiven erscheint uns nach den Ergebnissen über die Reproduzierbarkeit unserer Untersuchungen nicht ganz verständlich. Sie ist jedoch evtl. in Einklang mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen zu sehen, die ergeben haben, daß bei derselben Versuchsanordnung bereits dann Unterschiede in den Meßergebnissen bestehen, wenn verschiedene Untersucher die Messungen durchführen. Diese Unterschiede können sich natürlich dann noch verstärken, wenn die Versuchsanordnung in beiden Fällen nicht exakt die gleiche ist, oder wenn die Händigkeit der Probanden bei den Untersuchungen nicht in derselben Weise berücksichtigt wird. In diesem Zusammenhang ist es vielleicht erwähnenswert, daß SUTOR das praktische Vorgehen bei seinen Untersuchungen dahingehend abwandelte, daß er die Flow Cube nach der Wundsetzung auf die Wunde verschob, nachdem er sie bei arbeitender Umlaufpumpe zunächst auf die unverletzte Haut neben der zukünftigen Wunde gesetzt hatte, was evtl. die Entstehung von Hautspannungen bewirken könnte.

Wir hingegen setzten die Flow Cube erst nach erfolgter Wundsetzung auf die Blutung auf und schalteten die Pumpe erst in diesem Augenblick ein.

Diskussion der Methode:

Die Hämorrhagometrie nach SUTOR erscheint von der untersuchungstechnischen, theoretischen Seite her eine sehr gut standardisierte Methode zu sein. Das liegt vor allem daran, daß das Verfahren zum größten Teil automatisiert ist und daß dadurch Störgrößen von seiten der Untersucher weitestgehend ausgeschaltet werden können. Daß bei allen theoretischen Vorteilen der Methode jedoch dennoch Unsicherheiten vorhanden sind, zeigen die Untersuchungen über die Abhängigkeit der Meßergebnisse vom Übungsgrad verschiedener Untersucher. Da die Untersuchung ab der Wundsetzung und dem Aufsetzen der Flow Cube vollautomatisch abläuft, muß diese Unsicherheit der Methodik in der Wundsetzung und den Vorgängen bis zum Einschalten der Umlaufpumpe begründet liegen. Die Verwendung eines Präzisionsschneppers bietet zwar schon große Vorteile und stellt eine wesentliche Verbesserung der Methodik dar als die Verwendung von Stichlanzetten, jedoch wäre es begrüßenswert und im Interesse der Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse von Vorteil, wenn man auch den Vorgang der Wundsetzung weiter automatisieren und genauer standardisieren würde.

Dennoch muß festgestellt werden, daß die Hämorrhagometrie nicht nur in der Theorie, sondern auch in ihren praktischen Ergebnissen den bislang durchgeführten klinischen Verfahren zur Bestimmung der Blutungszeit und zur Überprüfung des gesamten Gerinnungssystems einschließlich des Gefäßsystems überlegen ist. Die Reproduzierbarkeit der Hämorrhagometrie erscheint sehr groß, auch gemessen an anderen Untersuchungsmethoden, etwa der Blutungszeitbestimmung nach DUKE oder IVY. Hält man die angegebenen Kautelen für die Durchführung der Methode streng ein, so zeigt sie praktisch zu vernachlässigende Einflüsse von Faktoren, die im Probanden (etwa das Geschlecht), im Untersucher (etwa der Übungsgrad) oder in der Methode selbst (etwa die Stichtiefe) begründet liegen. Diese Unabhängigkeit gilt

jedoch in besonderem Maße für einige Parameter im speziellen, auf die sich die Diagnostik von Blutungsübeln dann auch beschränken sollte: die Blutungszeit. Wenn man die Untersuchungen darüber hinaus von einer routinierten Person durchführen läßt, so können ebenfalls der Hämoglobin- und der Blutverlust herangezogen werden. Führt man dies weiterhin die Messungen nur am dominanten Arm des Probanden durch, so kann ebenfalls die Blutungsintensität zur Diagnostik herangezogen werden. Unter normalen klinischen Bedingungen lassen sich also alle Parameter mit Ausnahme der Intensitätsspitzenwerte zur Aufdeckung von Blutungsübeln verwenden. Die Intensitätsspitzenwerte erscheinen vor allem wegen ihrer geringen Reproduzierbarkeit nicht für den praktischen analytischen Gebrauch geeignet. Jedoch kann man den Blutungstyp in Verbindung mit dem Intensitätsspitzenwert gut dazu verwenden, zu klären, ob man überhaupt eine diagnostisch zu verwertende Messung durchgeführt hat oder nicht. Es sollten nur Kurven ausgewertet werden, die einem Blutungstyp "a" entsprechen, da die Ergebnisse nur bei einem solchen Blutungsmuster reproduzierbar sind.

Nach unseren Erfahrungen zeichnet sich die Häorrhagometrie vor allem durch die folgenden Vorteile aus:

1. Die Methode belastet den Patienten nahezu überhaupt nicht, da zum einen keine Vene punktiert werden muß und zum anderen der Blutverlust äußerst gering ist;
2. Die Häorrhagometrie ist sehr einfach durchzuführen;
3. Die Aussagekraft und die Reproduzierbarkeit der Methode sind sehr groß;
4. Die Methode ist sehr gut standardisiert und liefert gut reproduzierbare Ergebnisse;
5. Die Häorrhagometrie ist praktisch schmerzlos, was vor allem ihre Einführung in Kinderkliniken begünstigen könnte;
6. Die Häorrhagometrie klärt nicht nur die plasmatische Komponente der Blutgerinnung ab, sondern auch noch die thrombozytäre und die vaskuläre. Umfangreiche und kostspielige Labormethoden können dadurch den im Screening-Test positiv abgeklärten pathologischen Fällen überlassen

bleiben;

7. Die Hämorrhagometrie arbeitet nahezu unabhängig von Faktoren, die nicht in der Methode an sich begründet liegen; also etwa Alter, Größe, Gewicht und mittlerer arterieller Blutdruck spielen keine Rolle und beeinflussen die Methode nicht.

Die Aussagekraft der Hämorrhagometrie kann wesentlich gesteigert werden, wenn man sie als "Kältebelastungstest" durchführt. SUTOR (37, 38) weist darauf hin, daß man mit dieser Variation der Hämorrhagometrie, bei der das Spülwasser im System auf 16° bzw. 17° C abgekühlt wird, sogar in der Lage sei, Konduktorinnen einer Hämophilie zu erkennen. Die Empfindlichkeit der Methode soll also durch die Verwendung von kaltem Wasser wesentlich gesteigert werden.

Nachteile der Hämorrhagometrie waren nach unseren praktischen Erfahrungen vor allem:

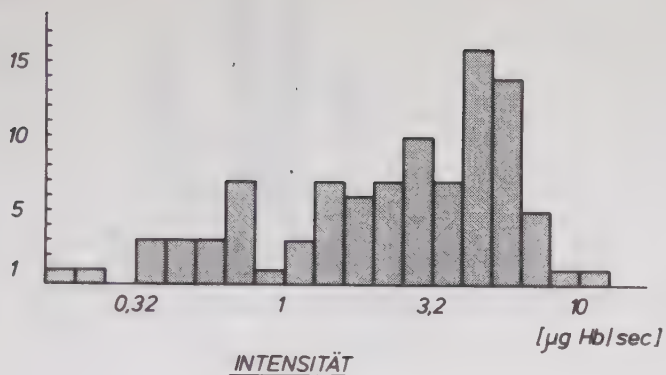
1. Z.Z. existiert auf dem Markt noch kein Kompaktgerät, das alle Gerätekompontenten der Hämorrhagometrie in sich vereinigt. Dadurch, daß bislang verschiedene Geräte untereinander in komplizierter Weise verschaltet und aufeinander abgestimmt werden müssen, nimmt die Apparatur sehr voluminöse Ausmaße an, was naturgemäß ihren Einsatz unter schwierigeren Bedingungen, etwa an einem Gitterbett in einer Kinderklinik, behindert; (Die Fa. Hellige hat z.Z. zwei Prototypen eines Kompaktgerätes entwickelt und hergestellt, die sich im Augenblick nach unseren Informationen noch in der praktischen Erprobung befinden.)
2. Es ist nicht mit Sicherheit zu belegen, ob die Methode steril arbeitet oder nicht. Vor allem ist nicht mit ausreichender Sicherheit zu widerlegen, ob die Hämorrhagometrie hepatitissicher arbeitet oder nicht. Besonders bei resistenzgeschwächten Kindern und Neugeborenen schreckten wir deshalb bislang vor der Anwendung der Methode zurück. Es ist etwa denkbar, daß sich Keime, die sich gegen den Wasserstrom im System fortbewegen können, an den Wänden der Plastikschräuche

festsetzen und vermehren, um dann bei erneuter Anwendung des Gerätes kontinuierlich in die Wunde des Patienten gespült zu werden. Wir stellten bei den von uns untersuchten Probanden und Kindern keinen Fall einer Wundinfektion fest, jedoch ist es bis zum Vorliegen von eingehenderen hygienischen Untersuchungen zu empfehlen, vor jeder Untersuchung oder zumindest vor jedem Untersuchungstag eine neue Flasche sterilen Aqua dest. als Wasserreservoir zu verwenden und das Schlauchsystem von Zeit zu Zeit (etwa alle zwei Wochen) zu erneuern. Bei resistenzgeschwächten Kindern und Hepatitisverdacht sollte darüber hinaus die Indikation zur hämorrhagometrischen Untersuchung genau überdacht werden.

Es bleibt abzuwarten, ob sich die Häorrhagometrie bei der Diagnose, vielleicht sogar der Differentialdiagnose von Blutungsübeln bewähren wird. Zuvor müßten jedoch größere Untersuchungen vorliegen, die Auskunft über die Anzahl der falsch positiven und falsch negativen hämorrhagometrischen Untersuchungen gibt. Zumindest bei der präoperativen Diagnostik von Gerinnungsstörungen und als Screening - Test erscheint sie jedoch infolge ihrer versuchsstatistischen Überlegenheit gegenüber den herkömmlichen Methoden als sehr nützlich und brauchbar.

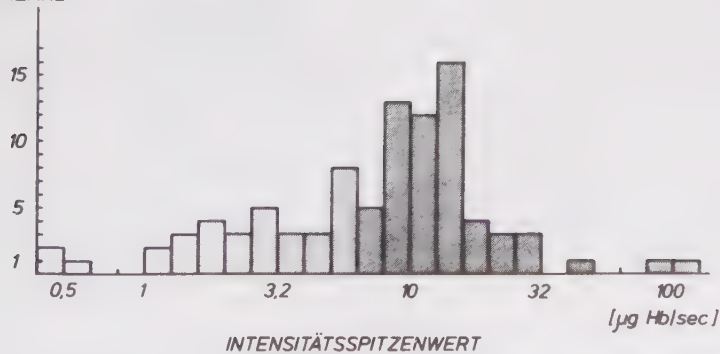
F. ANHANGSABBILDUNGEN

ANZAHL

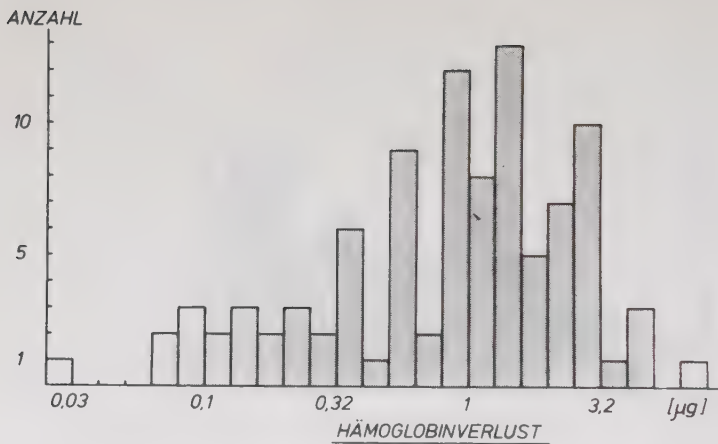


Anhangs - Fig. 1: Häufigkeitsverteilung der Intensität
(Ordinate: Häufigkeit; Abszisse: Intensität
($\mu\text{g Hb/sec}$) - logarithmiert)

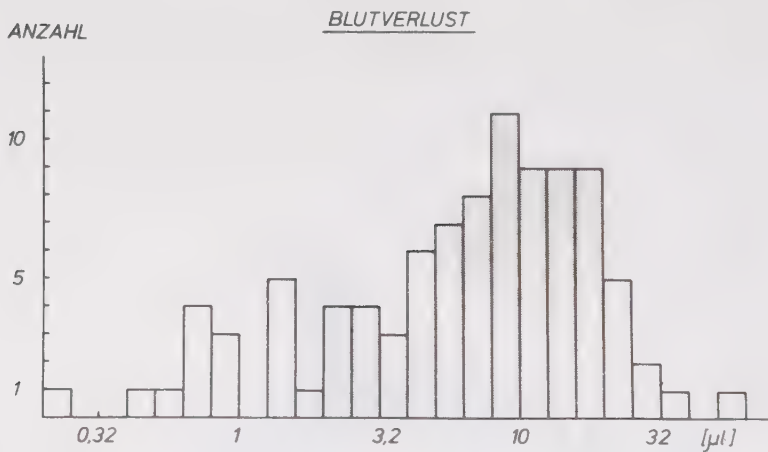
ANZAHL



Anhangs - Fig. 2: Häufigkeitsverteilung der Intensitätsspitzenwerte (Ordinate: Häufigkeit; Abszisse: Intensitätsspitzenwerte ($\mu\text{g Hb/sec}$) - logarithmiert)

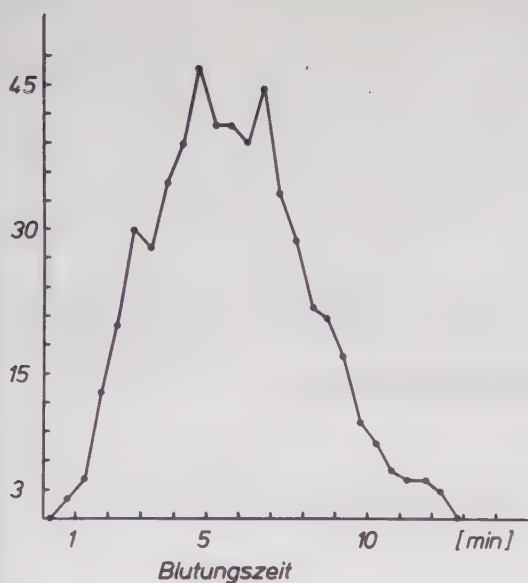


Anhangs - Fig. 3: Häufigkeitsverteilung des Hämoglobinverlustes (Ordinate: Häufigkeit; Abszisse: Hämoglobinverlust (µg) - logarithmiert)



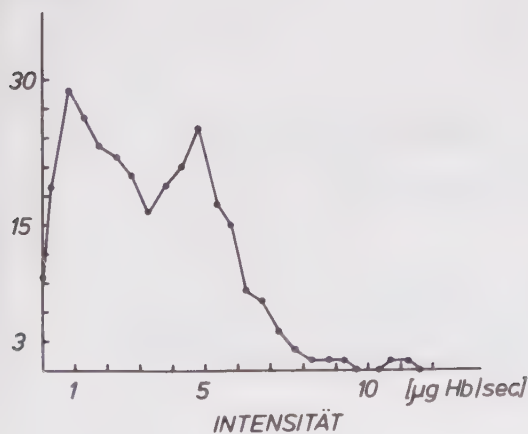
Anhangs - Fig. 4: Häufigkeitsverteilung des Blutverlustes (Ordinate: Häufigkeit; Abszisse: Blutverlust (µl) - logarithmiert)

Anzahl

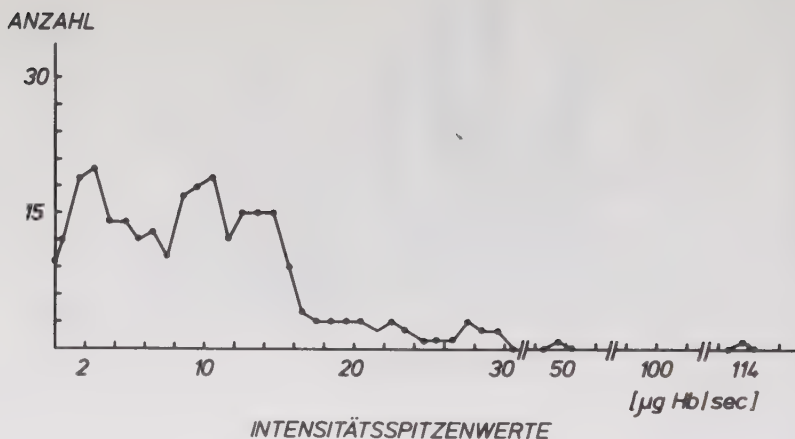


Anhangs - Fig. 5:
Häufigkeitsverteilung der
Blutungszeit nach dem Ver-
fahren des "Gleitenden Mittel-
wertes"

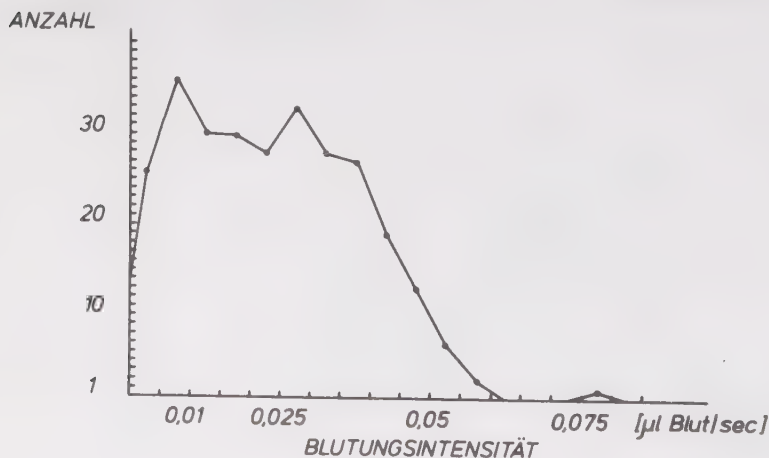
ANZAHL



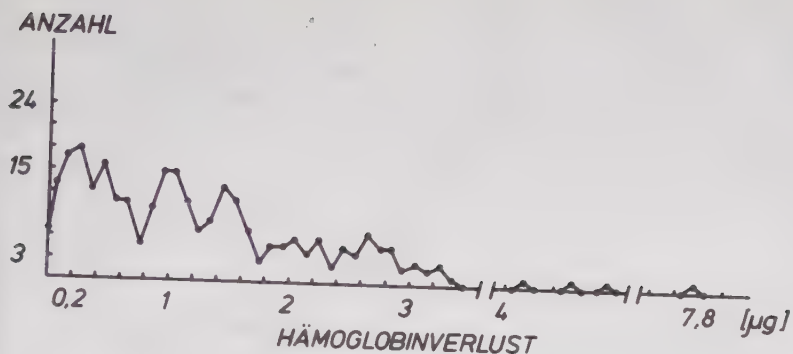
Anhangs - Fig. 6:
Häufigkeitsverteilung der
Intensität nach dem Ver-
fahren des "Gleitenden Mittel-
wertes"



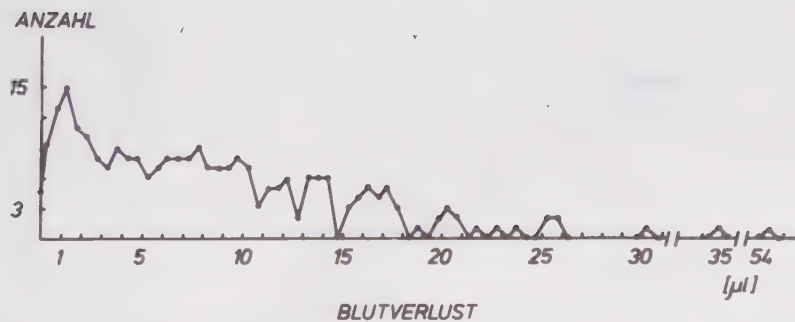
Anhangs - Fig. 7: Häufigkeitsverteilung des Intensitätsspitzenwertes nach dem Verfahren des "Gleitenden Mittelwertes"



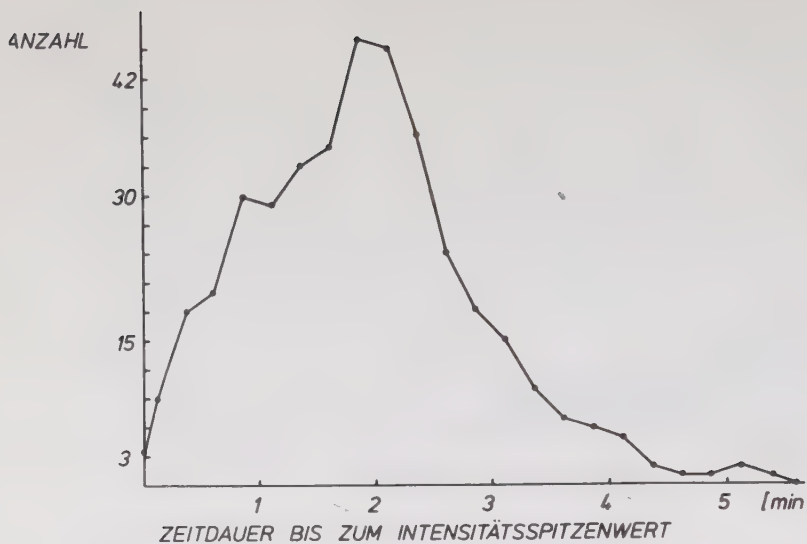
Anhangs - Fig. 8: Häufigkeitsverteilung der Blutungsintensität nach dem Verfahren des "Gleitenden Mittelwertes"



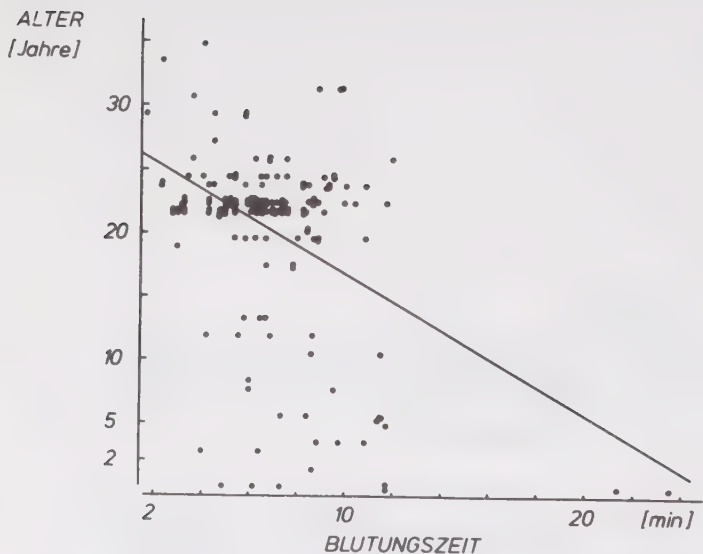
Anhangs - Fig. 9: Häufigkeitsverteilung des Hämoglobinverlustes nach dem Verfahren des "Gleitenden Mittelwertes"



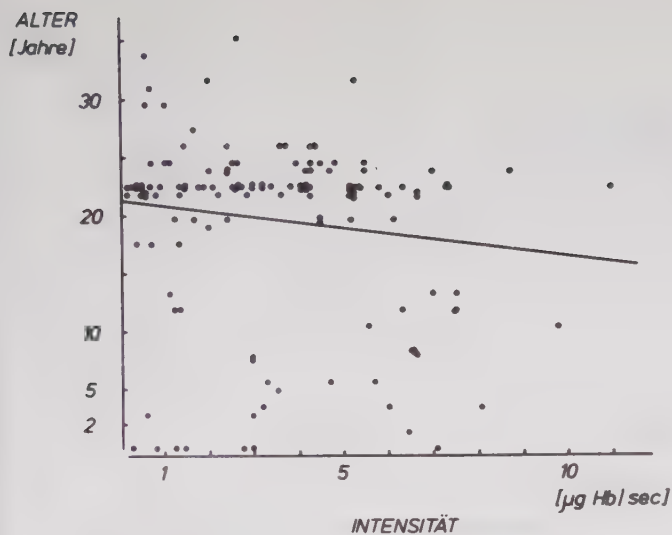
Anhangs - Fig. 10: Häufigkeitsverteilung des Blutverlustes nach dem Verfahren des "Gleitenden Mittelwertes"



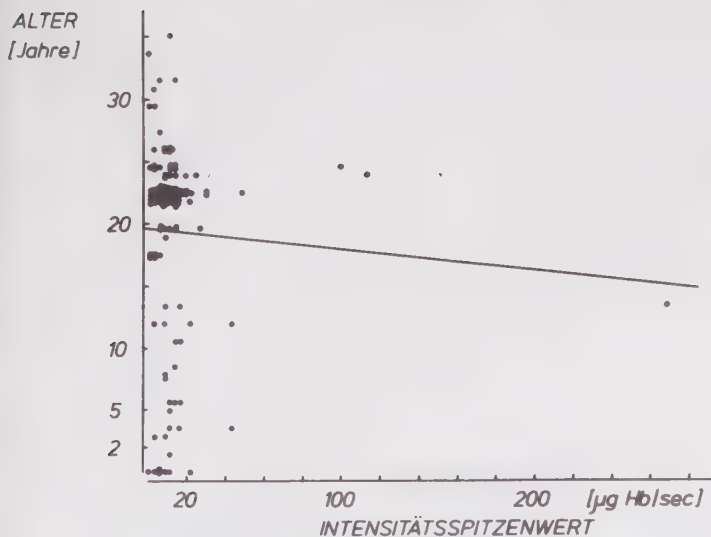
Anhangs - Fig. 11: Häufigkeitsverteilung der Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes nach dem Verfahren des "Gleitenden Mittelwertes"



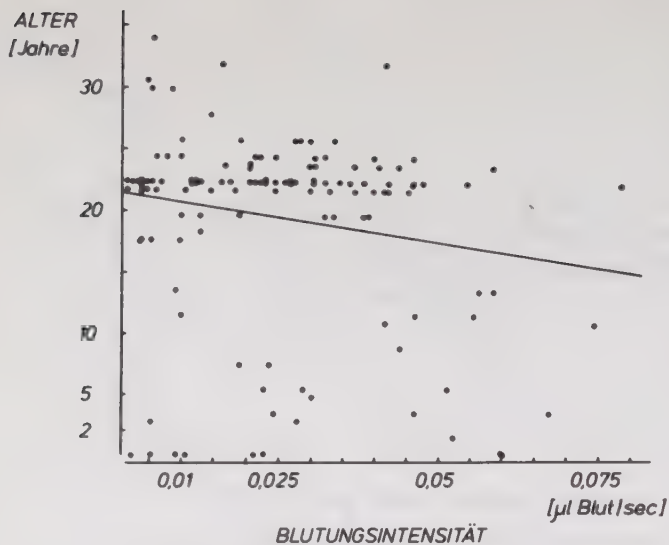
Anhangs - Fig. 12: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Lebensalter und Blutungszeit (Ordinate: Lebensalter (Jahre); Abszisse: Blutungszeit (min))



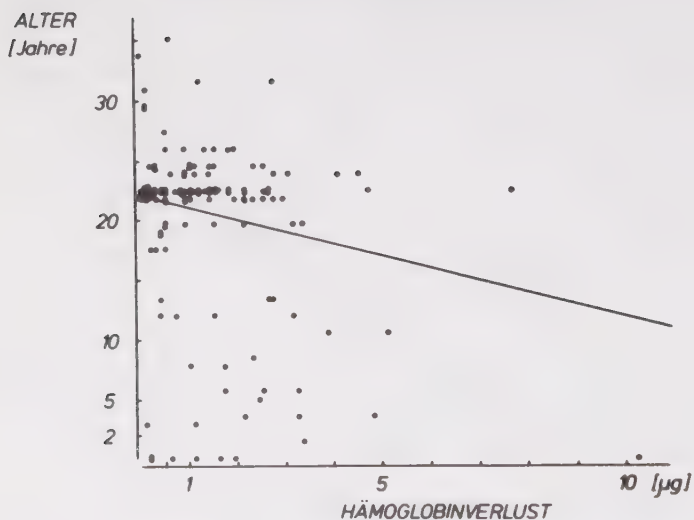
Anhangs - Fig. 13: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Lebensalter und Intensität (Ordinate: Lebensalter (Jahre); Abszisse: Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$))



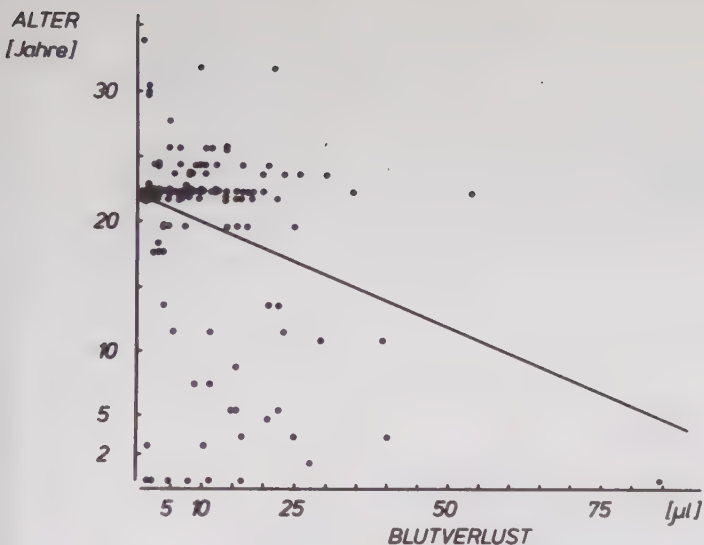
Anhangs - Fig. 14: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Lebensalter und Intensitätsspitzenwert (Ordinate: Lebensalter (Jahre); Abszisse: Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$))



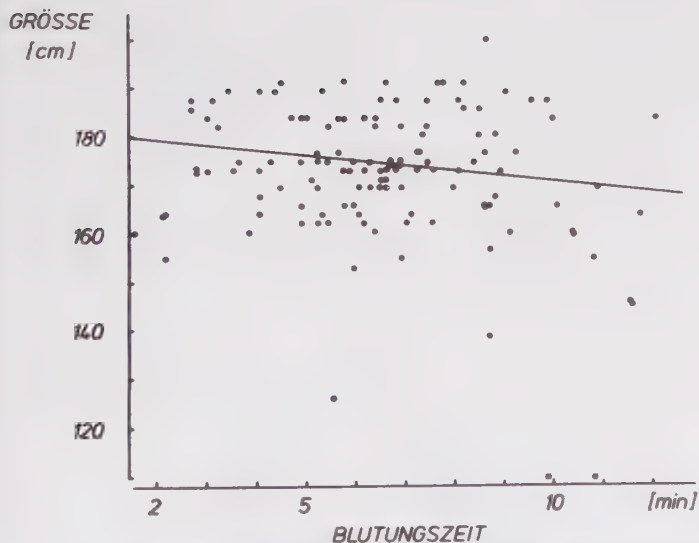
Anhangs - Fig. 15: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Lebensalter und Blutungsintensität (Ordinate: Lebensalter (Jahre); Abszisse: Blutungsintensität (µl Blut/sec))



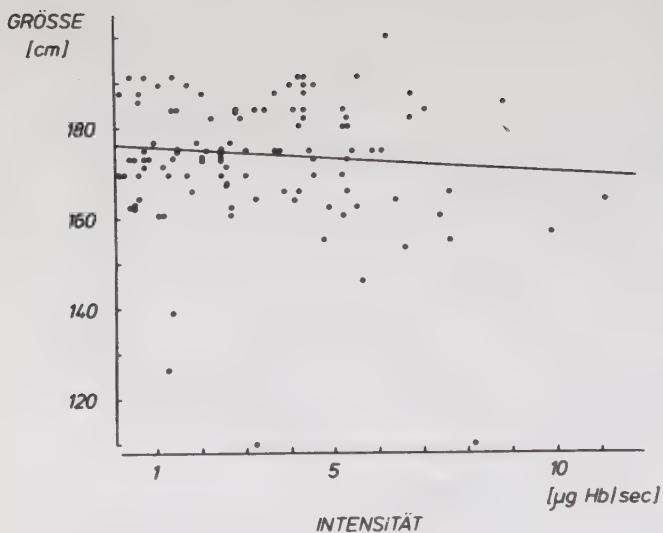
Anhangs - Fig. 16: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Lebensalter und Hämoglobinverlust (Ordinate: Lebensalter (Jahre); Abszisse: Hämoglobinverlust (µg))



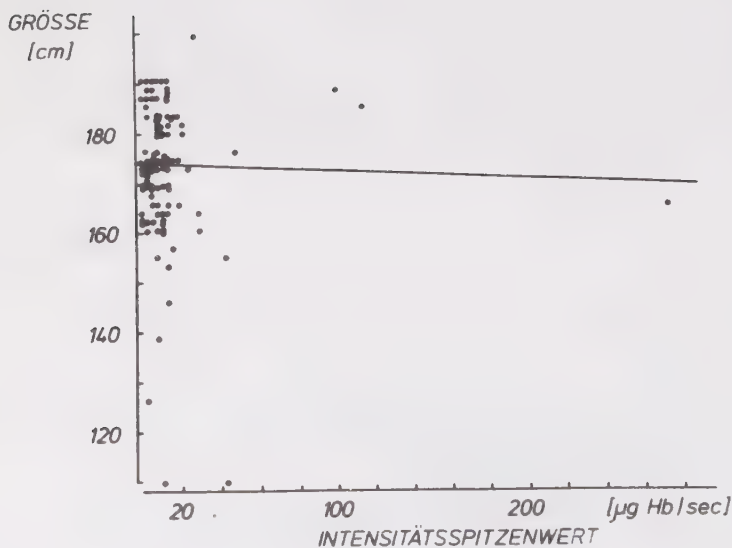
Anhangs - Fig. 17: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Lebensalter und Blutverlust (Ordinate: Lebensalter (Jahre); Abszisse: Blutverlust (μl))



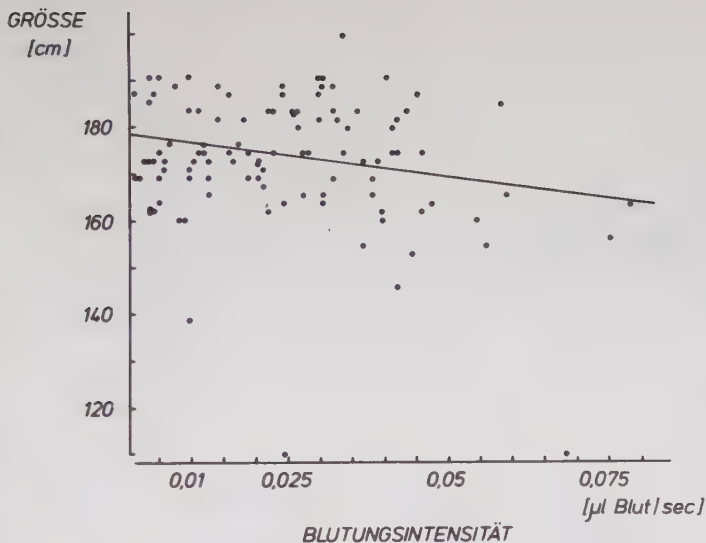
Anhangs - Fig. 18: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergröße und Blutungszeit (Ordinate: Größe (cm); Abszisse: Blutungszeit (min))



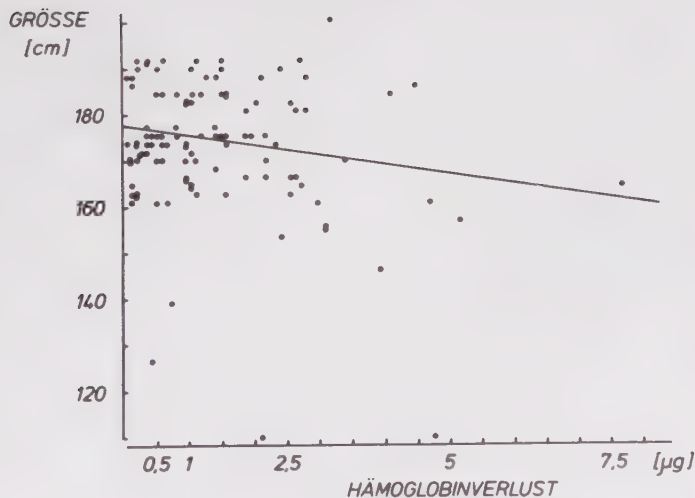
Anhangs - Fig. 19: Punktdiagramm von Abhängigkeit von Körpergröße und Intensität (Ordinate: Größe (cm); Abszisse: Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$))



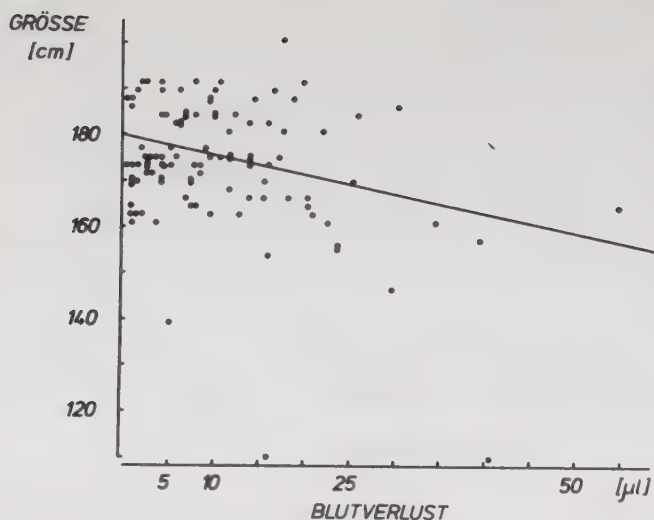
Anhangs - Fig. 20: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergröße und Intensitätsspitzenwerten (Ordinate: Größe (cm); Abszisse: Intensitätsspitzenwerte ($\mu\text{g Hb/sec}$))



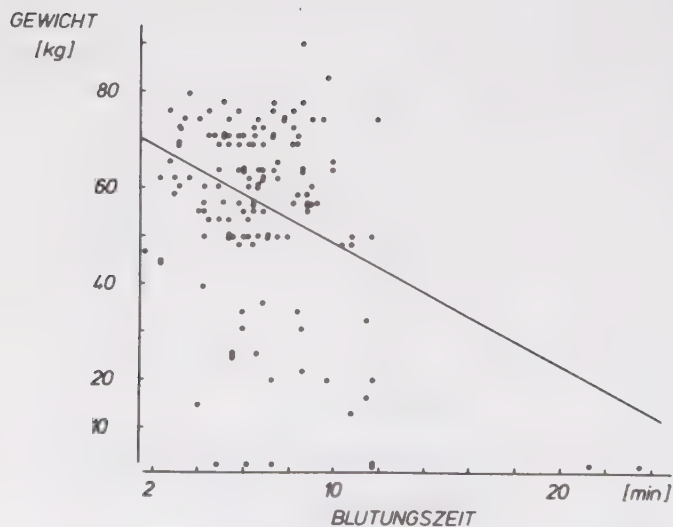
Anhangs - Fig. 21: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergröße und Blutungsintensität (Ordinate: Größe (cm); Abszisse: Blutungsintensität (µl Blut/sec))



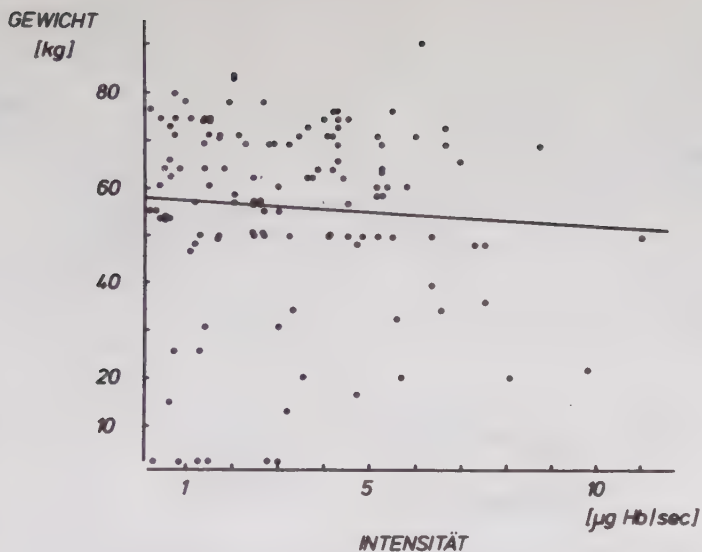
Anhangs - Fig. 22: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergröße und Hämoglobinverlust (Ordinate: Größe (cm); Abszisse: Hämoglobinverlust (µg))



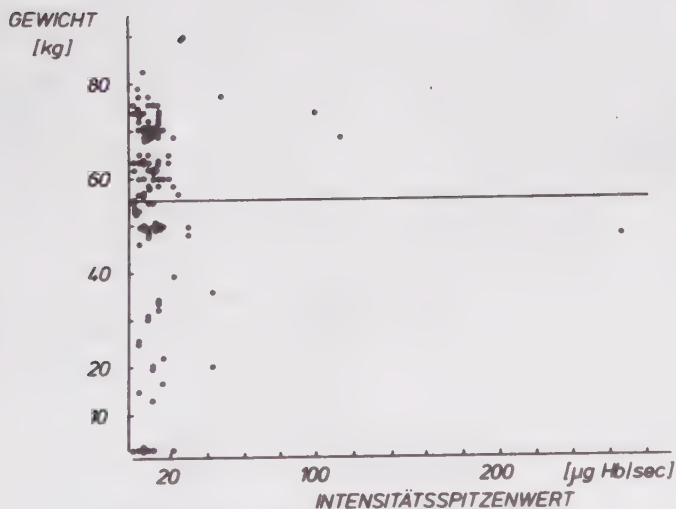
Anhangs - Fig. 23: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergröße und Blutverlust (Ordinate: Größe (cm); Abszisse: Blutverlust (μl))



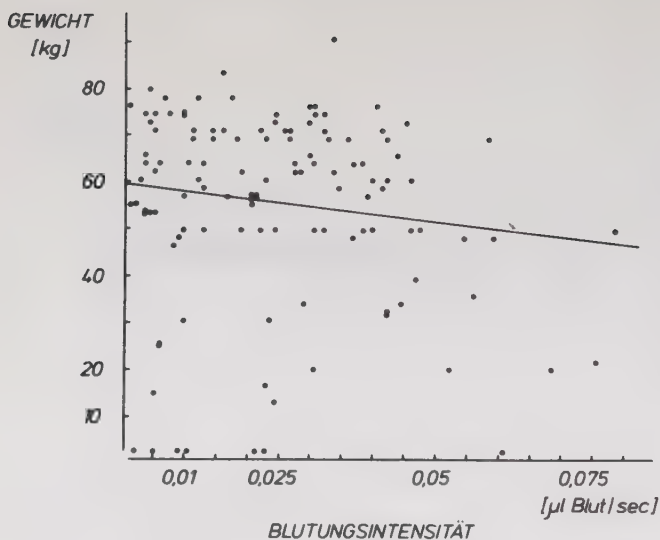
Anhangs - Fig. 24: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergewicht und Blutungszeit (Ordinate: Gewicht (kg); Abszisse: Blutungszeit (min))



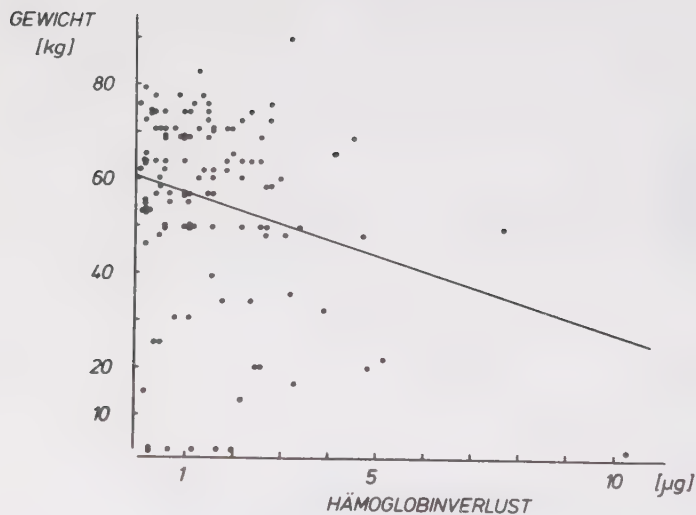
Anhangs - Fig. 25: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergewicht und Intensität (Ordinate: Gewicht (kg); Abszisse: Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$))



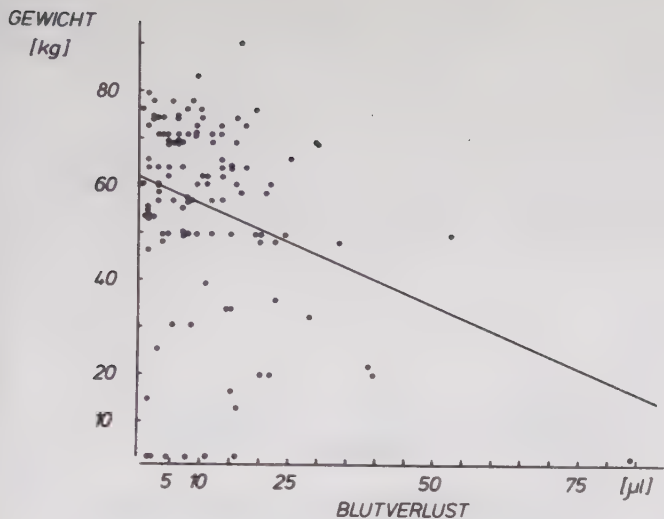
Anhangs - Fig. 26: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergewicht und Intensitätsspitzenwerten (Ordinate: Gewicht (kg); Abszisse: Intensitätsspitzenwerte ($\mu\text{g Hb/sec}$))



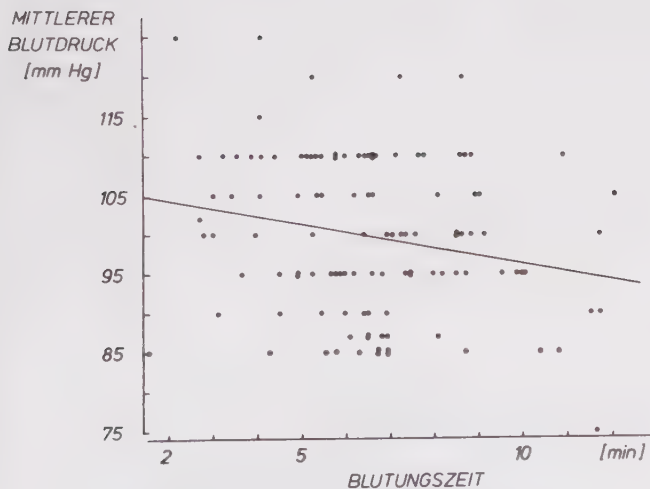
Anhangs - Fig. 27: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergewicht und Blutungsintensität (Ordinate: Gewicht (kg); Abszisse: Blutungsintensität (µl Blut/sec))



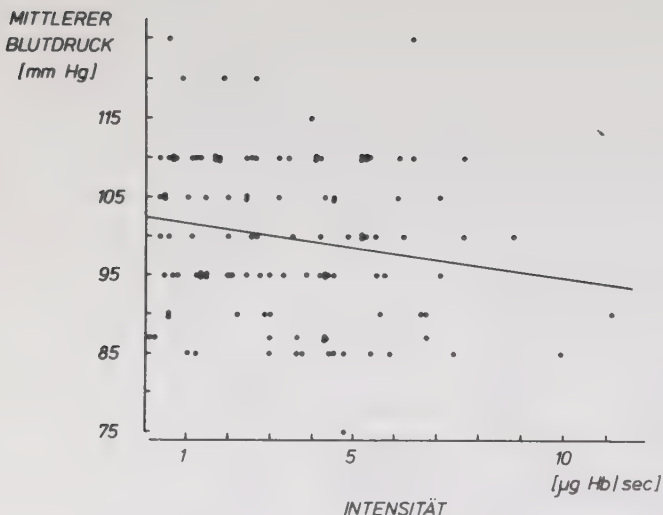
Anhangs - Fig. 28: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergewicht und Hämoglobinverlust (Ordinate: Gewicht (kg); Abszisse: Hämoglobinverlust (µg))



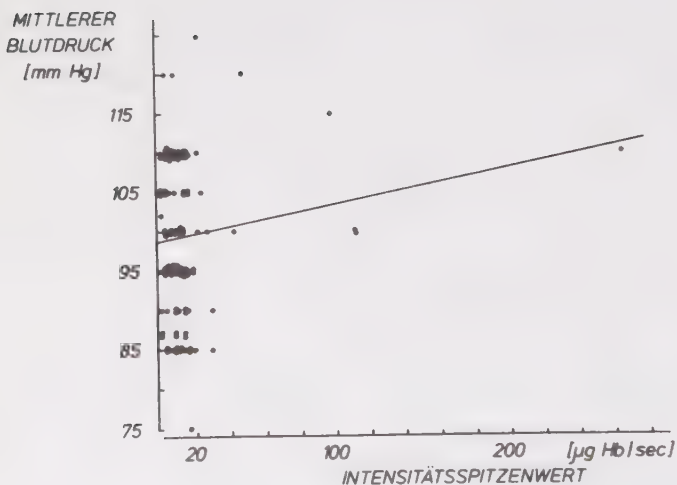
Anhangs - Fig. 29: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Körpergewicht und Blutverlust
(Ordinate: Gewicht (kg); Abszisse: Blutverlust (μl))



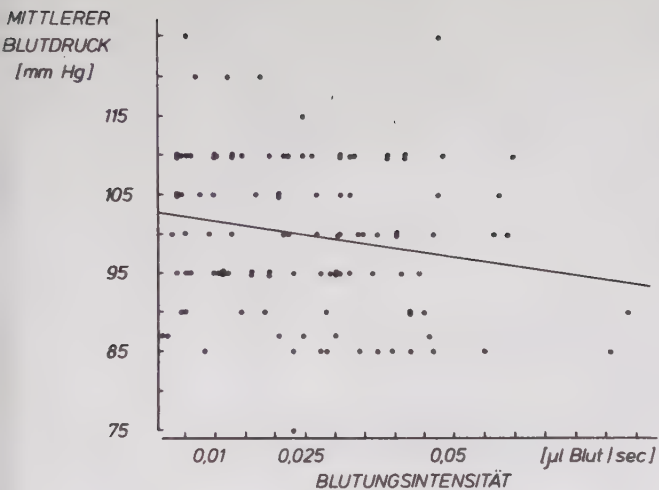
Anhangs - Fig. 30: Punktdiagramm der Abhängigkeit von mittlerem Blutdruck und Blutungszeit
(Ordinate: Blutdruck (mm Hg); Abszisse: Blutungszeit (min))



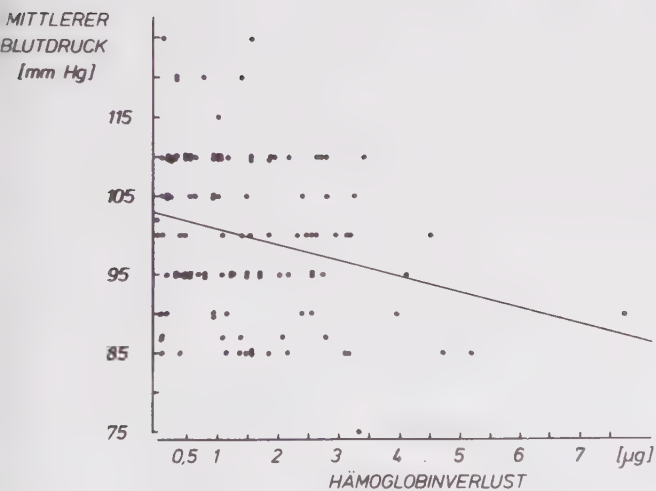
Anhangs - Fig. 31: Punktdiagramm der Abhängigkeit von
mittlerem Blutdruck und Intensität
(Ordinate: Blutdruck (mm Hg); Abszisse:



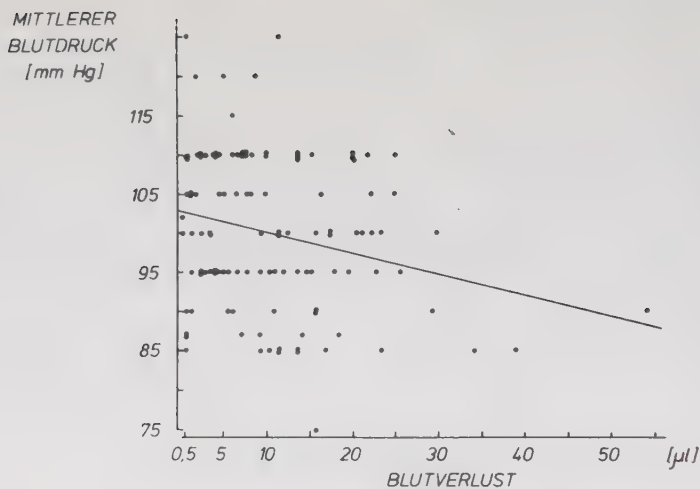
Anhangs - Fig. 32: Punktdiagramm der Abhängigkeit von
mittlerem Blutdruck und Intensitätsspitzen-
wert (Ordinate: Blutdruck (mm Hg);
Abszisse: Intensitätsspitzenwert
(µg Hb/sec))



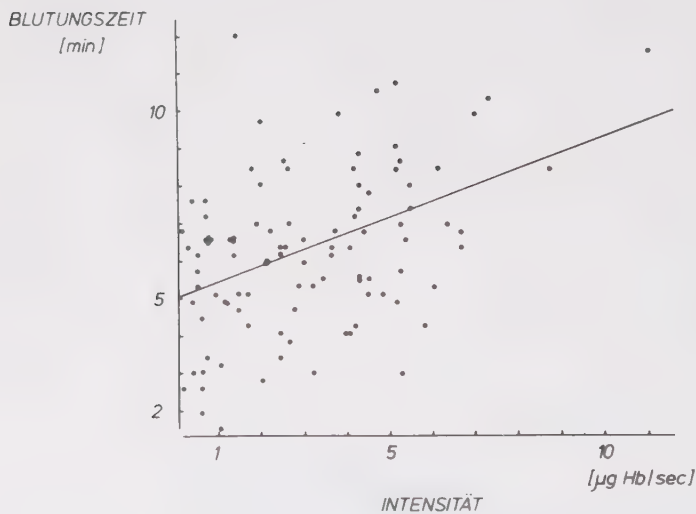
Anhangs - Fig. 33: Punktdiagramm der Abhängigkeit von mittlerem Blutdruck und Blutungsintensität (Ordinate: Blutdruck (mm Hg); Abszisse: Blutungsintensität (μl Blut/sec))



Anhangs - Fig. 34: Punktdiagramm der Abhängigkeit von mittlerem Blutdruck und Hämoglobinverlust (Ordinate: Blutdruck (mm Hg); Abszisse: Hämoglobinverlust (μg))



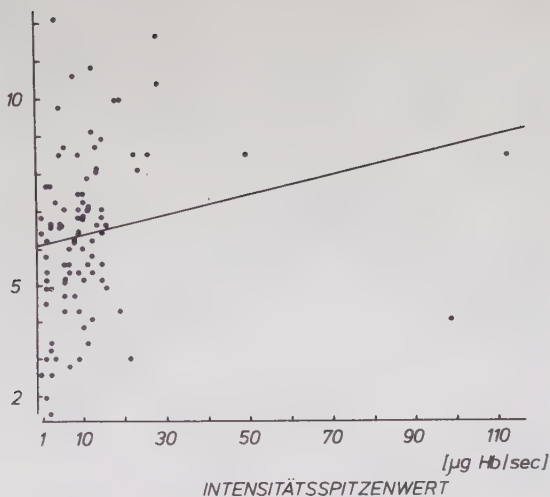
Anhangs - Fig. 35: Punktdiagramm der Abhängigkeit von mittlerem Blutdruck und Blutverlust (Ordinate: Blutdruck (mm Hg); Abszisse: Blutverlust (μl))



Anhangs - Fig. 36: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungszeit und Intensität (Ordinate: Blutungszeit (min); Abszisse: Intensität (μg Hb/sec))

BLUTUNGSZEIT

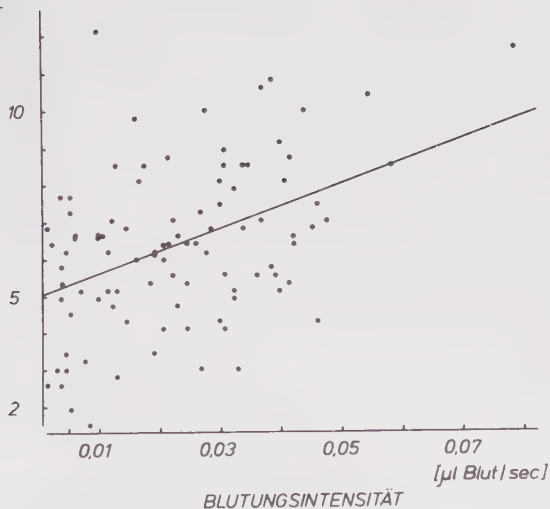
[min]



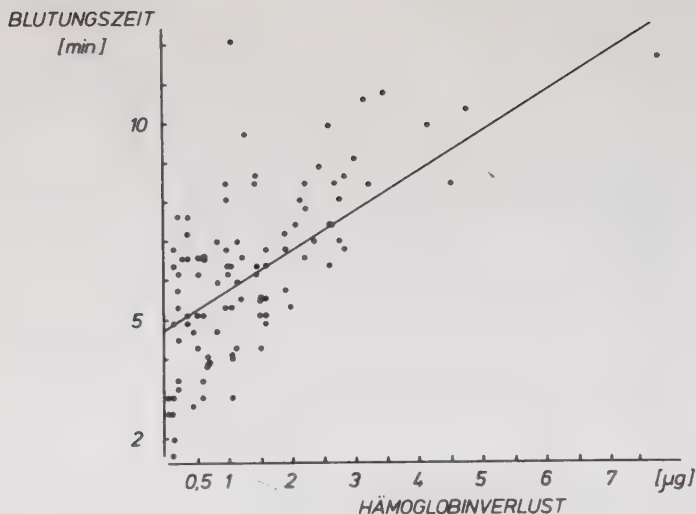
Anhangs - Fig. 37: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungszeit und Intensitätsspitzenwert (Ordinate: Blutungszeit (min); Abszisse: Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$))

BLUTUNGSZEIT

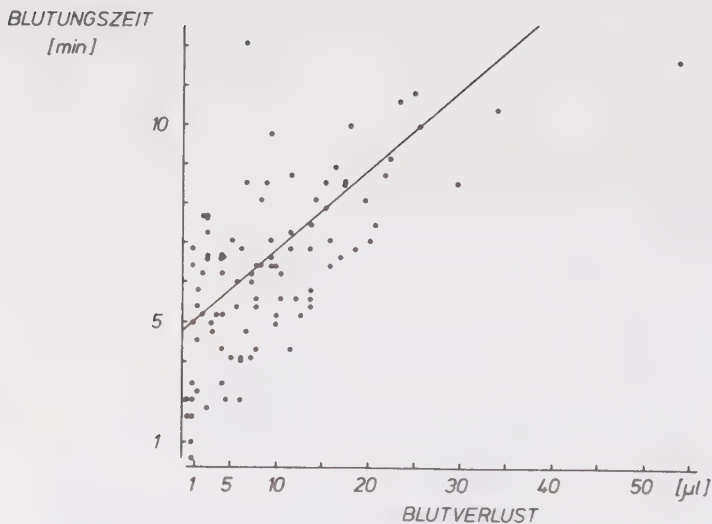
[min]



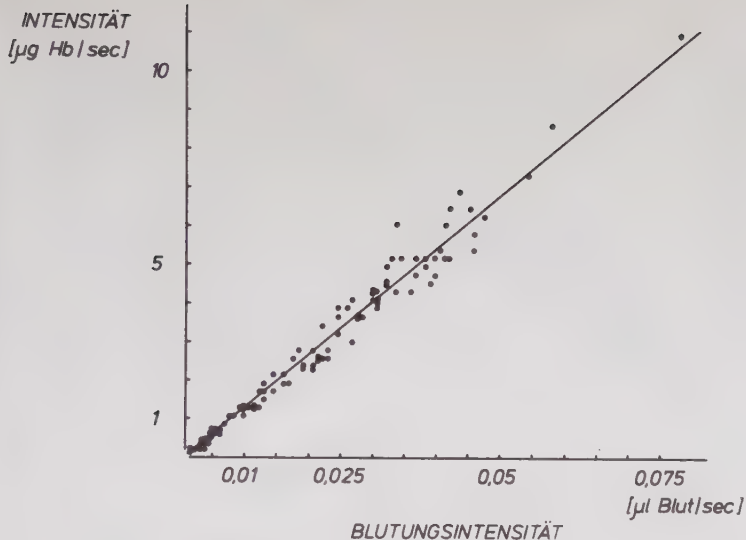
Anhangs - Fig. 38: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungszeit und Blutungsintensität (Ordinate: Blutungszeit (min); Abszisse: Blutungsintensität ($\mu\text{l Blut pro sec}$))



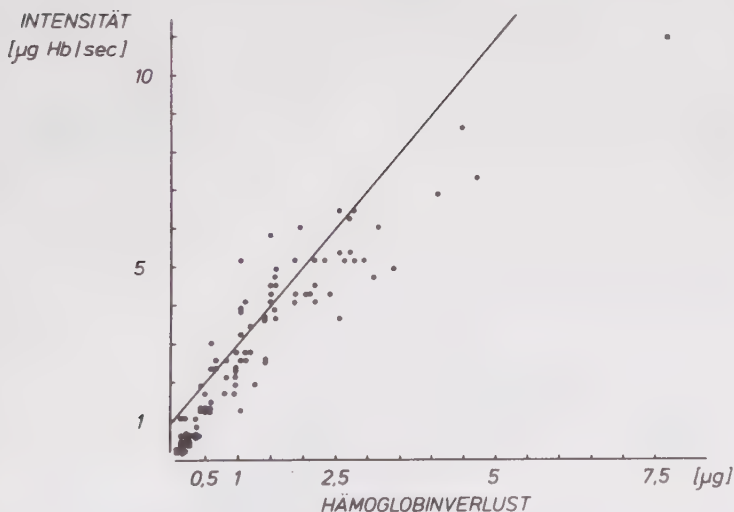
Anhangs - Fig. 39: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungszeit und Hämoglobinverlust
(Ordinate: Blutungszeit (min);
Abszisse: Hämoglobinverlust (µg))



Anhangs - Fig. 40: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungszeit und Blutverlust
(Ordinate: Blutungszeit (min);
Abszisse: Blutverlust (µl))

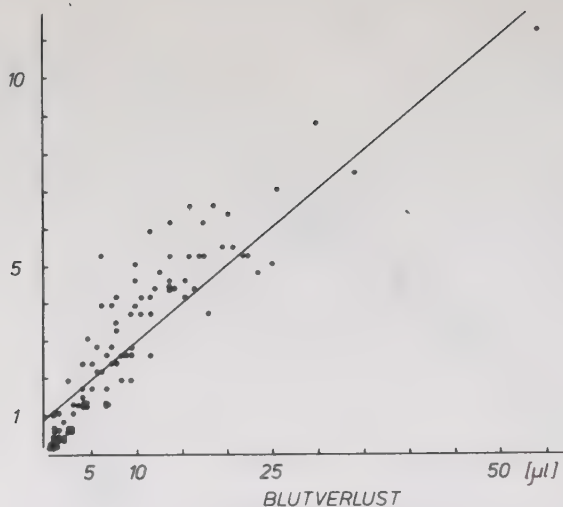


Anhangs - Fig. 41: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensität und Blutungsintensität
 (Ordinate: Intensität (µg Hb/sec);
 Abszisse: Blutungsintensität (µl Blut pro sec))



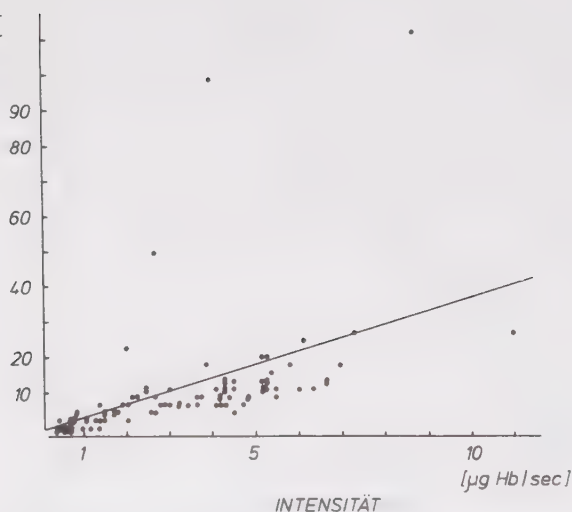
Anhangs - Fig. 42: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensität und Hämoglobinverlust
 (Ordinate: Intensität (µg Hb/sec);
 Abszisse: Hämoglobinverlust (µg))

INTENSITÄT
[$\mu\text{g Hb/sec}$]

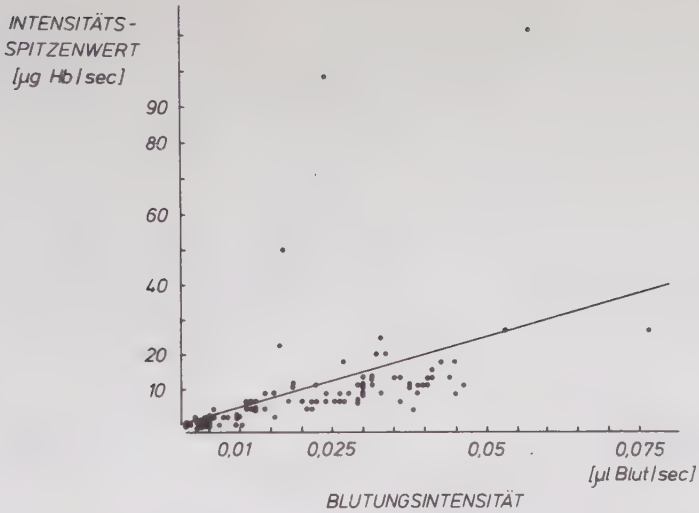


Anhangs - Fig. 43: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensität und Blutverlust (Ordinate: Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$); Abszisse: Blutverlust (μl))

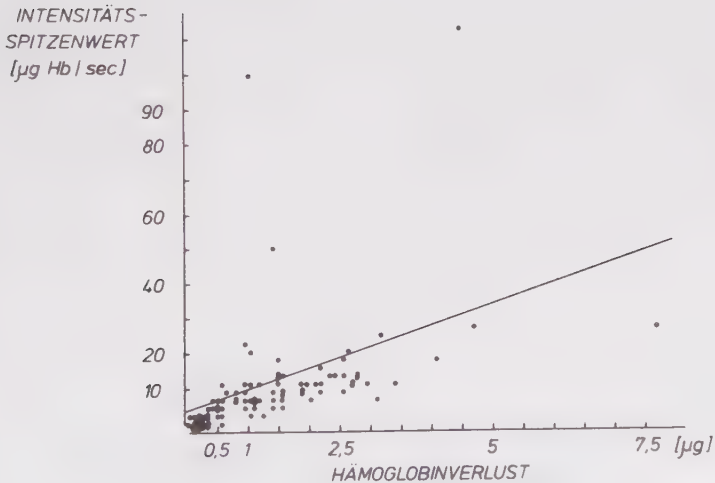
INTENSITÄTSSPITZENWERT
[$\mu\text{g Hb/sec}$]



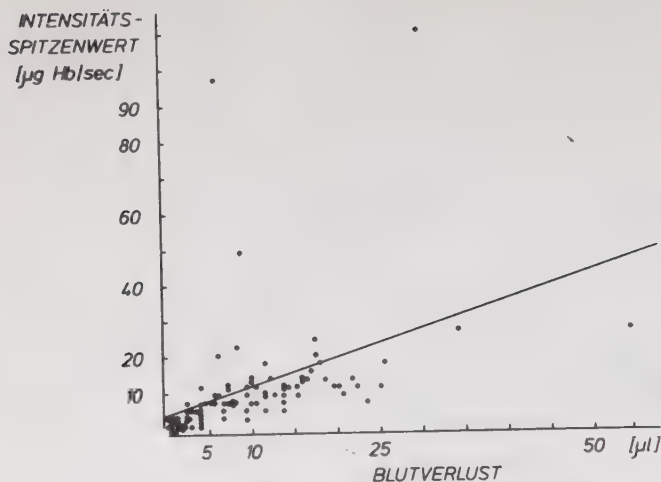
Anhangs - Fig. 44: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensitätsspitzenwert und Intensität (Ordinate: Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$); Abszisse: Intensität ($\mu\text{g Hb/sec}$))



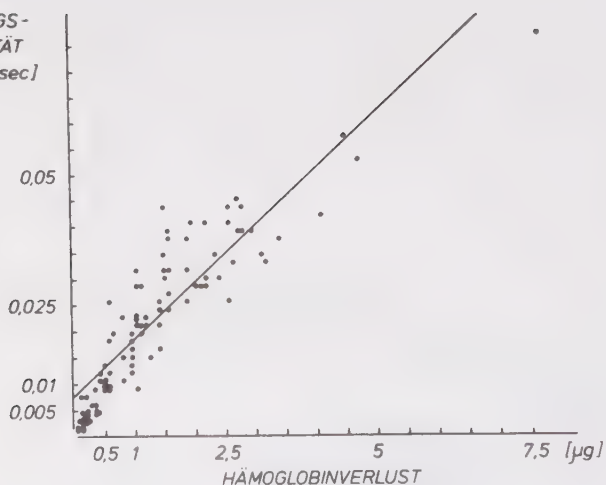
Anhangs - Fig. 45: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensitätsspitzenwert und Blutungsintensität (Ordinate: Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$); Abszisse: Blutungsintensität ($\mu\text{l Blut/sec}$))



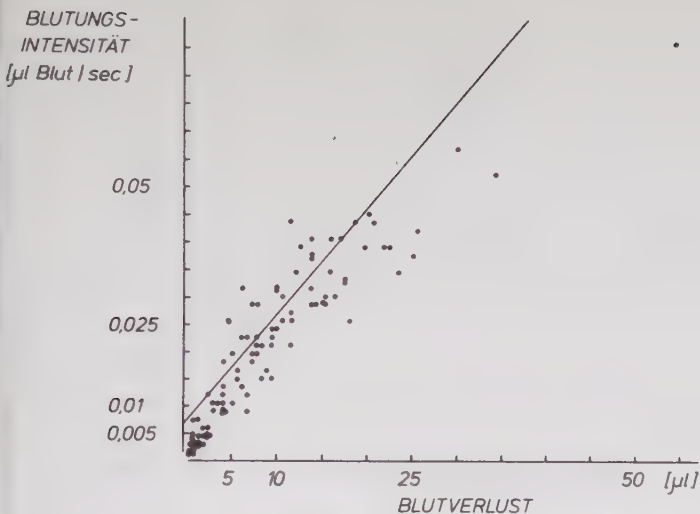
Anhangs - Fig. 46: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensitätsspitzenwert und Hämoglobinverlust (Ordinate: Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$); Abszisse: Hämoglobinverlust (μg))



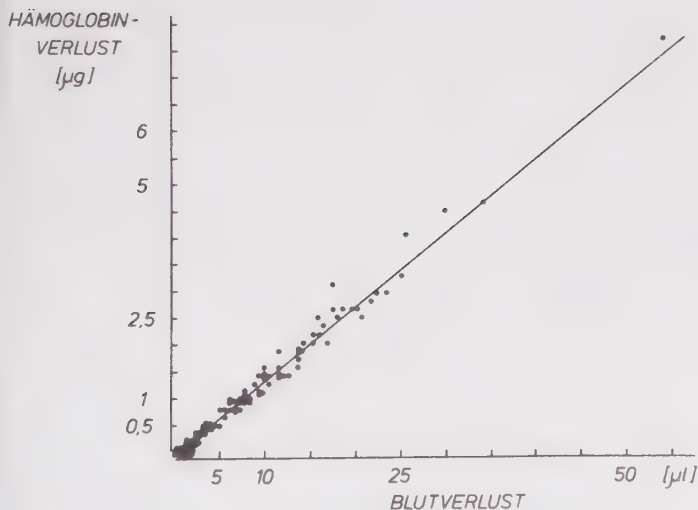
Anhangs - Fig. 47: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Intensitätsspitzenwert und Blutverlust (Ordinate: Intensitätsspitzenwert ($\mu\text{g Hb/sec}$); Abszisse: Blutverlust (μl))



Anhangs - Fig. 48: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungsintensität und Hämoglobinverlust (Ordinate: Blutungsintensität ($\mu\text{l Blut/sec}$); Abszisse: Hämoglobinverlust (μg))



Anhangs - Fig. 49: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Blutungsintensität und Blutverlust (Ordinate: Blutungsintensität (μ l Blut pro sec); Abszisse: Blutverlust (μ l))



Anhangs - Fig. 50: Punktdiagramm der Abhängigkeit von Hämoglobinverlust und Blutverlust (Ordinate: Hämoglobinverlust (μ g); Abszisse: Blutverlust (μ l))

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Witte, S.: Blutstillung
In: Naegeli, Th., Matis, P., Gross, R.,
Runge, H., Sachs, H.-W. (Herausg.):
Die thromboembolischen Erkrankungen,
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, 1960,
S. 151 ff.
2. Schultz, W.: Allgemeines zur Genese und Therapie von
Blutungen
Dtsch. med. Wschr. 60, 1791 (1934)
3. Owren, P.A.: Physiopathologie du temps de saignement
Nouv. Rev. franc. Hémat. 3, 280 (1963)
4. Diamond, L.K., Porter, F.S.: The inadequacies of routine
bleeding and clotting times
New Engl. J. Med. 259: 1025 - 1027 (1958)
5. Duke, W.W.: The relation of blood platelets to
hemorrhagic disease: description of a
method for determining the bleeding time
and coagulation time and report of three
cases of hemorrhagic disease relieved by
transfusions
J. amer. med. Ass. 55, 1185 (1910)
6. Apitz, K.: Die DUKE'sche Probe
Z. f. d. ges. exper. Med. 111 (1942),
S. 554 - 584
7. Naegeli, Th.: Zit. in: Roskam, J., Hugues, J.,
Bounameaux, Y.: The DUKE and IVY methods
for determination of the bleeding time
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart)
10, 223 (1963)
8. Roskam, J.: Nécessité et légitimité de la notion du
temps de saignement moyen
C. R. Soc. biol. 114, 116 (1933)

9. Ivy, A., Shapiro, P.F., Melnick, P.: The bleeding tendency in jaundice
Surg. Gyn. Obst. 60, 781 (1935)
10. Schulz, F.H.: Über eine neue Methode zur Bestimmung der Blutungszeit
Zschr. ges. inn. Med. 6, 145 (1951)
11. Ressel, M.: Beitrag zur Methode der Blutungszeit-bestimmung und Studien über die Angiopathia diabetica unter besonderer Berücksichtigung der Blutungszeit
Inaugural - Dissertation, Med. Fak. München, 1958
12. Marx, R., Thies, H.A.: Herzinfarkt und Blutgerinnung
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, 1972
13. Dishoek, H.A.E., Jongkees, L.B.W.: A new way to determine bleeding time
Lancet, 1940/I: 692
14. Copley, A.L., Lalich, J.J.: Bleeding time, lymph time and clot resistance in men
J. clin. Invest. 21, 145 (1952)
15. Borchgrevink, Ch., Waaler, B.A.: The secondary bleeding time
Acta med. Scand. 162, 361 (1958)
16. Villaloughby, D.A., Allington, M.J.: The rate of blood loss from skin puncture during the IVY bleeding time test
J. clin. Path. 14, 381 (1961)
17. De Nicola, P., Candura, M.D.: Etude de l'intensité du saignement dans la détermination du temps du saignement
Hémostase 1, 113 (1961)

18. Sutor, A.H., Bowie, E.J.M., Thompson, B.Ch.J.H.,
Didisheim, P., Martens, B.F., Owen, Ch.A.:
Bleeding from standardized skin punctures:
Automated technic for recording time,
intensity and pattern of bleeding
Amer. J. Clin. Path. 55: 541 - 550 (1971)
19. Göbel, U., Volkmer, H.A., Petrich, C., v.Voss, H.:
Vergleichende Untersuchung zur Bestimmung
der Blutungszeit
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 81 - 83
20. Sutor, A.H., Bowie, E.J.M., Bowie jr., C.A.: Klinischer
Anwendungsbereich eines neuen qualita-
tiven Blutungstests
Med. Welt 23 (N.F.), 1692 - 1696 (1972)
21. Plotz, E.J.: Nebenwirkung kontrazeptiver Steroide
Münch. Med. Wschr. 116 (1974) 10, 503 - 510
22. Clauß, G., Ebner, H.: Grundlagen der Statistik für
Psychologen, Pädagogen und Soziologen
Verlag Harry Deutsch, Zürich und Frankfurt
am Main 1975, 2. Auflage, S. 214 ff.
23. Clauß, G., Ebner, H.: a.a.O., S. 240 ff.
24. Clauß, G., Ebner, H.: a.a.O., S. 204 ff.
25. Sachs, L.: Angewandte Statistik, Planung und Auswertung,
Methoden und Modelle, Springer 1974,
S. 212
26. Clauß, G., Ebner, H.: a.a.O., S. 245 ff.
27. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage,
J.R. Geigy AG.: S. 170.23

28. Clauß, G., Ebner, H.: a.a.O., S. 69 ff., S. 87 ff.
29. Documenta Geigy: a.a.O., S. 156
30. Documenta Geigy: a.a.O., S. 162
31. Sutor, A.H., Jesdinsky-Buscher, Ch.: Normaldaten der
Hämorrhagometrie
Klin. Päd. 187 (1975), 235 - 243
32. Braun, M.: Vergleichende Untersuchung über die Methodik
der Blutungszeitbestimmung
Inaugural - Dissertation, Med. Fak.
Freiburg, 1969
33. O'Brien, J.R., Etherington, M., Haddeman, E., Jamieson, S.,
Klaber, M.: A study of myocardial
infarction using a stressed template
bleeding time and other platelet function
tests
In: IV. International Congress on
Thrombosis and Haemostasis, Wien, 1973,
Abstracts 73: 106 (1973)
34. Borchgrevink, C.G.: Bleeding time techniques
In: Thrombosis and Bleeding Disorders,
Georg Thieme Verlag Stuttgart,
Academic Press New York - London,
S. 426 - 428 (1971)
35. Sutor, A.H., Heidmann, M., Künzer, W.: Die Blutungszeit-
bestimmung im Kindesalter und ihre
klinische Anwendung
Med. Welt 25 (N.F.): 401 - 404 (1974)
36. Sutor, A.H.: Die Hämorrhagometrie. Eine neue in - vivo -
Methode zur Blutungsmessung
Blut 32 (1976): 157 - 162

37. Sutor, A.H., Jesdinsky - Buscher, Ch., Niederhoff, H.:
Hinweis auf Hämophilie - Konduktorinnen
durch die Häorrhagometrie
Mschr. Kinderheilk. 123, 656 - 660 (1975)
38. Sutor, A.H., Bowie, G.J.W., Owen jr. Ch.A.: Effekt of
temperature on haemostasis: A cold -
tolerance - test
Blut 22 (1971): 27 - 34

H. DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Göbel gebührt mein herzlichster Dank für die Überlassung des Themas und die ständige Unterstützung bei der Lösung der technischen Probleme, der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Ausarbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Jesdinsky und Herrn Schmitz vom Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf gilt ebenfalls mein Dank für die Beratung bei der Auswahl der durchgeführten Teststatistik und die kritische Überprüfung der Versuchsergebnisse und der Berechnungen.

Gedankt sei ebenfalls Herrn Prov. Doz. Dr. med. H. v.Voss und Frl. M.Th. v.d.Helm für ihre Unterstützung beim experimentellen Teil der Untersuchung.

Herrn Prof. Dr. med. Eberhard Schmidt danke ich besonders für die Vermittlung der Arbeit und die Möglichkeit, sie an der Universitäts - Kinderklinik II in Düsseldorf durchzuführen.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 23. Januar 1953 als Sohn des Prof. Dr. med. Hans L. Lauber und seiner Ehefrau Gitta, geb. Schaefer, in Düsseldorf geboren. Nach Besuch der Volksschulen Düsseldorf und Langenfeld von 1959 bis 1962 trat ich 1963 in die Landrat - Lucas - Schule II in Opladen ein, an der ich im Mai 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1971/72 war ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf immatrikuliert. Dort legte ich im Winter 1972 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im April 1974 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im April 1975 unterzog ich mich dem ersten Teil der Ärztlichen Prüfung, im April 1977 dem zweiten Teil und im Mai 1978 dem dritten Teil. Im Mai 1978 erhielt ich meine Approbation als Arzt. Seit Juni 1978 arbeite ich als Assistenzarzt an der I. Medizinischen Klinik B der Universität Düsseldorf.

Zusammenfassung

Es wird über die Qualitätskontrolle einer neuen halbautomatischen Methode zur Bestimmung von Blutungszeit, Blutungsintensität, sowie Blut- und Hämoglobinverlust berichtet, mit der neben einer quantitativen ebenfalls eine qualitative Analyse des Blutungsverlaufes möglich ist. Die Methode wurde 1970 an der Mayo Graduate School of Medicine, University of Minnesota, und dem Departement of Clinical Pathology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, unter Mitarbeit von SUTOR entwickelt.

Prinzip der "Hämorrhagometrie" ist es, die Konzentration des aus einer Wunde, die mit einem Präzisionsschnepper standardisiert wurde, austretenden, kontinuierlich abgesaugten Hämoglobins in ihrem zeitlichen Verlauf aufzuzeichnen und aus den auf diese Weise erhaltenen Extinktionskurven die oben angegebenen Parameter zu berechnen.

Die Qualitätskontrolle der Methode wurde an 132 Probanden vorgenommen, die bezüglich allgemeiner und speziell hämostatischer Anamnese sowie Klinik gesund waren. Es wurden, je nach Fragestellung, Einzel-, Doppel- oder Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Um die Häufigkeitsverteilung der Parameter zu ermitteln, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt; er ergab bei einem $p = 0,05$ eine Normalverteilung der Parameter "Blutungszeit" und "Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes". Alle anderen Parameter folgten mit einem p zwischen $0,001$ und $0,025$ einer zu den kleineren Werten asymmetrischen Häufigkeitsverteilung.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ ergab sich im t-Test für unabhängige Stichproben bzw. im WILCOXON-Test, daß zwischen dem untersuchten männlichen und weiblichen Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied bestand.

Eine weitere Untersuchung ($n = 37 - 61$) zeigte, daß zwischen den am rechten und am linken Arm erhobenen Meßwerten kein signifikanter Unterschied bestand. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit lag bei $0,10$.

Eine Prüfung auf eine signifikante Differenz zwischen den Werten, die an dem im täglichen Leben bevorzugten Arm und am nicht dominanten Arm gemessen wurden, ergab, daß lediglich die Bestimmung der Blutungszeit unabhängig von der Dominanz des Armes war ($p = 0,25$).

Bei allen anderen Parametern waren die am bevorzugten Arm gemessenen Werte signifikant größer als die am nicht dominanten Arm erhobenen (p zwischen $0,01$ und $0,05$). Als Erklärung könnte die im Gefolge einer Mehrbelastung eines Armes konsekutiv verbesserte Durchblutung des betreffenden Armes dienen.

Es wurde der Einfluß des Übungsgrades verschiedener Untersucher auf die Ergebnisse der Häorrhagometrie untersucht ($n = 20$). Je ein gut, ein mäßig und ein ungeübter Untersucher führten eine häorrhagometrische Untersuchung durch. Dabei ergab sich, daß die Bestimmung der Blutungszeit vom Übungsgrad der Untersucher unabhängig war ($p = 0,7$ bzw. $0,4$). Bei allen anderen Parametern maß der vollkommen ungeübte Untersucher signifikant kleinere Werte als der geübte (p zwischen $0,01$ und $0,05$). Der mäßig geübte maß ebenfalls signifikant kleinere Werte ($p = 0,01$); lediglich Hämoglobin- und Blutverlust wurden mit einem $p = 0,1$ ebenso groß bestimmt wie vom geübten Untersucher. Es zeigte sich, daß Blutungszeit, Hämoglobin- und Blutverlust, Intensität, Intensitätsspitzenwerte und Blutungsintensität in aufsteigender Reihenfolge vom Übungsgrad der Untersucher abhingen. Der unempfindlichste Parameter war die Blutungszeit. Die Ursache für diese Abhängigkeit liegt, wie ein Vergleich mit einer von GÖBEL et al. durchgeführten Untersuchung zur Prüfung des Übungseffektes bei der Methode nach IVY, die mit einem Präzisionsschnepper durchgeführt wurde, nahelegt, im einzig noch verbliebenen manuellen Teil der Untersuchung, d.i. in den Handgriffen von der Punktion der Haut bis zum Aufsetzen des Absaugstückes auf die Wunde. Durch die Verwendung eines Präzisionsschnepers zur Hautpunktion wurde dieser Vorgang von einer weiteren individuellen Einflußmöglichkeit zugunsten einer Standardisierung der Methode befreit.

Bei 20 bis 57 Probanden wurden Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse durchgeführt. Bei Doppelwertbestimmungen errechneten sich für denselben Untersucher Korrelationskoeffizienten zwischen $0,43$ und $0,98$, mit einem p zwischen $0,1$ und $0,98$, was die Häorrhagometrie als gut reproduzierbare Methode ausweist. Zählt man zur Klärung derselben Frage die prozentualen Abweichungen der kleineren der beiden Doppelwerte um mehr als 50% der größeren aus, so zeigt sich ebenfalls die gute Reproduzierbarkeit der Methode: zwischen 3 und 36% aller kleineren Werte wichen um 50% von den größeren Werten ab.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Faktoren Lebensalter, mittlerer Blutdruck, Körpergröße und -gewicht die häorrhagometrisch ermittelten Werte nicht beeinflussten (r zwischen $0,43$ und $0,003$).

Es wurden aus den Meßergebnissen von 93 bis 132 Probanden die Normalwerte für unsere Meßmethodik ermittelt: Blutungszeit: $\bar{x} = 5,84$ min; $s = 2,32$; Intensität: $3,21$ ug/sec; $2,17$; Intensitätsspitzenwerte: $11,9$ ug/sec; $16,04$; Blutungsintensität: $0,023$ ul/sec;

0,015; Hämoglobinverlust: 1,35 μ g; 1,24; Blutverlust: 9,72 μ l; 8,69; Zeitdauer bis zum Erreichen des Intensitätsspitzenwertes: 1,9 min; 1,01. Ebenfalls wurden Normalkurven für den zeitlichen Verlauf von Blutungsintensität, Intensität, Hämoglobin- und Blutverlust bestimmt.

Bei der qualitativen Auswertung der Kurven wurden 3 Blutungstypen gefunden, die, nach SUTOR, als Punction einer Arteriole, Venole bzw. Kapillare interpretiert wurden. Am häufigsten fanden wir mit 91 % Kapillarblutungen, die alleine zur Auswertung der Kurven herangezogen wurden, da bei ihnen die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse am besten erschien.

Wir verglichen schließlich die in der Literatur angegebenen Normalwerte von SUTOR mit den durch uns gefundenen. Die statistische Aussagefähigkeit dieser Untersuchung war jedoch nicht allzu groß, da wir die Einzelergebnisse der Messungen von SUTOR, deren wir zur Durchführung exakter statistischer Verfahren benötigt hätten, nicht besaßen. Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab bei einem $p = 0,01$ eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Kollektiven. Ob dieser Unterschied auf unterschiedlichen Versuchsbedingungen (z.B. anderes Procedure beim Aufsetzen des Absaugstückes), unterschiedlichem Punctionsort (z.B. fehlende Berücksichtigung der Dominanz des Armes) oder unterschiedlich geübten Untersuchungspersonen beruhte, blieb unklar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Hämorrhagometrie, unter bestimmten versuchstechnischen Voraussetzungen, eine gut reproduzierbare Methode zur quantitativen Blutungsanalyse ist. Zu diesen versuchstechnischen Voraussetzungen zählt: Untersuchung nur am dominanten Arm des Probanden von einer bei der Durchführung der Untersuchung geübten Person, Auswertung nur von Blutungen aus Kapillargefäßen. Unter diesen Voraussetzungen können alle Parameter zur Diagnose von Blutungsübeln verwendet werden, mit Ausnahme der Intensitätsspitzenwerte, die jedoch zur Klassifizierung des Blutungstypes, also venös, arteriell oder kapillar, verwendet werden können. Bezüglich einer weiteren qualitativen Analyse der Blutungskurven liegen bislang noch keine Erfahrungen vor.

Vorteile der Methode sind u.E.: 1.) geringer Blutverlust; 2.) praktisch schmerzlose Untersuchung; 3.) einfache Durchführbarkeit; 4.) gute Reproduzierbarkeit; 5.) Verwendung als Screening-Test der plasmatischen, thrombocytären und vaskulären Hämostase; 6.) durch halbautomatisches Vorgehen geringe Fehlermöglichkeiten.

Nachteile sind: 1.) Die Sterilität des Vorgehens ist bisher nicht untersucht. 2.) In Ermangelung eines Kompaktgerätes umständliches gerätetechnisches Vorgehen.

